

**MODERNE DIAGNOSTIK UND THERAPIE
VON DROGENABHÄNGIGKEIT**

IRIS NEUMAIER

Disbui. München
1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Tox Center e. V. München
Leiter: Dr. med. Dr. med. habil. Max Daunderer

vorgelegt über Prof. Dr. A. Schmid
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

MODERNE DIAGNOSTIK UND THERAPIE VON DROGENABHÄNGIGKEIT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Iris Neumaier
aus
Oberstdorf

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. A. Schmid

Korreferent: Prof. Dr. E. Munz

Tag der Promotion: 29. Juli 1988

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
I <u>EINLEITUNG</u>	1
II <u>EINZELGIFTDARSTELLUNG NACH DEN JEWEILIGEN</u> <u>PHARMAKOLOGISCHEN WIRKGRUPPEN</u>	2
1 <u>Analgetika-Typ</u>	2
1.1 Opiate	2
1.1.1 Opium	2
1.1.2 Heroin (Diamorphen)	14
1.1.3 Kodein	25
1.1.4 Methadon und andere synthetische Opiate	32
1.1.5 Apomorphin	44
1.2 Analgetika, andere	50
1.2.1 Acetylsalicylsäure	50
2 <u>Schlafmittel-Typ</u>	57
2.1 Barbiturate	57
2.2 Barbituratähnliche Substanzen	65
2.2.1 Carbromal	65
2.2.2 Methaqualon	71
2.2.3 Clomethiazol	78
2.3 Benzodiazepinderivate	83
3 <u>Amphetamin-Typ</u>	96
3.1 Amphetamine	96
3.2 Koffein	106
3.3 Dihydroergotamin	113
4 <u>Kath-Typ</u>	119
4.1 Kath	119
5 <u>Kokain-Typ</u>	122
5.1 Kokain	122
6 <u>Cannabis-Typ</u>	130
6.1 Cannabis	130
7 <u>Halluzinogen-Typ</u>	141
7.1 LSD	141
7.2 Meskalin	148

	Seite
7.3 Psilocybin	153
7.4 Anticholinergika	157
7.4.1 Atropin	157
8 <u>Psychotrope-Typen</u>	163
8.1 Nikotin	163
8.2 Laxantia	171
8.3 Diuretika	178
8.4 Schnüffelstoffe	185
III <u>ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY</u>	192
IV <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	194

I EINLEITUNG

Drogenabhängigkeit ist eine chronische, fortschreitende Krankheit, die ohne Behandlung tödlich endet. Die Drogeneinnahme geschieht heute meist aus dem Wunsch, sein Leben passiv zu verändern und führt dann unmerklich zur Drogenabhängigkeit, die vom Patienten erst zu spät erkannt werden kann. Frühsymptome und Maßnahmen zur Prophylaxe sind daher hier besonders wichtig.

Meine Aufgabe war es, den Abhängigkeitstypen (Opiat-Typ, Alkohol-Barbiturat-Typ, Amphetamin-Typ, Khat-Typ, Kokain-Typ, Cannabis-Typ, Halluzinogen-Typ, psychotrope Typen) zugehörige Einzelgifte nach folgendem Schema zu bearbeiten: Chemische Formel, Synonyma, Beschaffenheit, Verwendung, Vorkommen, Stoffwechselverhalten, Wirkungscharakter, Toxizität, Nachweis, Therapie, Besonderheiten, Literatur.

Da die Drogenabhängigkeit in den letzten Jahren weiterhin zugenommen hat, ist die Charakterisierung, der Nachweis und die differenzierte Therapie aufgrund der bisherigen Erfahrungen für alle Drogentherapeuten nach wie vor von großer Bedeutung. Hierbei allerdings folgt einer harmlosen toxikologischen Entgiftung der langwierige psychische Kampf, sich wieder mit der Realität des Lebens auseinanderzusetzen.

Die Grundsätze der modernen Entwöhnung wurden zu den toxikologischen Maßnahmen zur Entgiftung nacheinem Praktikum mit regelmäßiger Teilnahme an der Gruppentherapie und eingehenden Besprechungen bei dem Leiter des TOX CENTERS in München, Max Daunderer, bei jedem Gift eingearbeitet.

In Kombination mit den Arbeiten von Moser über Opiate und Kerschner über Alkohol sind nun alle heute relevanten Drogen in dieser Art abgehandelt.

II EINZELGIFTDARSTELLUNG NACH DEN JEWEILIGEN PHARMAKOLOGISCHEN WIRKGRUPPEN

1 Analgetika-Typ

Definition:

a) Opiate

Starke psychische Abhängigkeit, die sich manifestiert als ein übermächtiger Zug oder Zwang, die Drogeneinnahme zur Erlangung eines Glücksgefühls oder zur Vermeidung von Unbehagen fortzuführen und die Droge unter allen Umständen zu bekommen.

Schnelle Entwicklung körperlicher Abhängigkeit, die an Stärke parallel der Dosissteigerung zunimmt. Dies erfordert die Fortführung der Drogenverabreichung der gleichen oder einer ähnlichen Droge, um den Anschein des inneren Gleichgewichts aufrechtzuerhalten und um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu verhindern. Entzug der Droge oder Verabreichung eines spezifischen Antagonisten führt schnell ein deutliches charakteristisches, selbstbegrenztes Abstinenzsyndrom herbei.

Entwicklung von Toleranz, was Dosissteigerung zur Folge hat, um die ursprünglichen pharmakodynamischen Effekte zu erzeugen (12*).

b) Acetylsalicylsäure

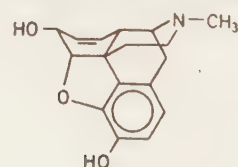
Unterschiedliche psychische Abhängigkeit; keine körperliche Abhängigkeit; keine Toleranzentwicklung (12*).

1.1 Opiate

1.1.1 Opium

Chemische Formel

Morphin, Hauptalkaloid



Synonyma

Morphin: 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7morphinen-3,6adiol

In der Drogenszene werden folgende Ausdrücke gebraucht:

Berliner Tinktur, ein mit Essigsäure behandeltes Opiumpräparat, welches durch Essiggeruch auffällt; Wirkung etwa dem Heroin entsprechend, jedoch länger anhaltend,

bing, kleines Päckchen mit Opium,

brown, Rohopium, welches eine braune Farbe aufweist,

brown stuff,

hard stuff,

gipsy, Mischung von Opium und Haschisch,

O.

Beschaffenheit

Rohopium ist der erhärtete Milchsaft aus der unreifen Samenkapsel des asiatischen Schlafmohns. Es handelt sich um eine teerartige, klebrige Harzmasse mit leichtem Ammoniakgeruch und bitterem, etwas scharfem Geschmack.

Opium enthält mehr als 20 verschiedene Alkaloide (Gesamtgehalt 20-30 %), die je nach geographischer Herkunft in stark wechselnden Konzentrationen vorliegen. Es handelt sich vor allem um Phenantren- und Benzylisochinolin-Derivate. Die wichtigsten Alkaloide und ihre Anteile im Opium sind:

Morphin 3-23 %, Kodein 0,3-0,5 %, Thebain 0,2 %, Narcotin 4-10 %, Papaverin 1 %, Narcein 0,2-0,3 %, Normorphin 0,1-3 % (3*).

Verwendung

Therapeutische Anwendung, reines Opium:

Therapeutikum bei Diarrhoe. Morphin als Hauptalkaloid des Opiums findet Verwendung als starkes Analgetikum (z. B. bei Patienten mit Malignomen, bei Schmerzen im Finalstadium einer Krankheit, bei postoperativen Schmerzen (10*, 1). Die Verordnung von Morphin untersteht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung.



Mißbrauch, als Rauschmittel:

Als intravenöse Injektionen gespritzt (vorher in Wasser oder Ethanol gelöst, "O-Tinke"), selten intramuskulär (i.m.) oder subcutan (s.c.);

orale Aufnahme (Tee aus Mohnkapseln; Verarbeitung zu Brotkuchen, kleinen Kugeln, Stäbchen und dergleichen),

inhalative Aufnahme (Rauchopium, Chandu, enthält ca. 12 % Alkaloide; es handelt sich um fermentiertes Rohopium, der Fermentationsprozeß dauert ungefähr 4-6 Monate),

intranasale Aufnahme.

Vorkommen

Opium-Mohn, asiatischer Schlafmohn, Papaver somniferum (einjährige Pflanze, wird 70-110 cm hoch). Er enthält Blüten mit 4 roten, weißen oder violetten Blättern, das Blattwerk ist dunkelgrün mit silbernem Schimmer. Herkunftsländer sind Länder des Nahen, Mittleren und Fernen Ostens ("Goldenes Dreieck": Laos, Burma, Thailand) (3*).

Präparate u. a.: Pantopon^(R), 1 Ampulle (1 ml enthält Gesamtalkaloide des Opiums als lösliche salzsaure Salze 20 mg, entspricht 10 mg Morphin pur); Roche Morphin^(R) Thilo Ampullen, Morphinumhydrochloricum Amphiolen^(R), Merck.

Stoffwechselverhalten

Morphin kann oral, sublingual, intranasal, bronchial, rektal, durch intravenöse (i.v.), i.m., s.c. Injektion aufgenommen werden. Zur Spinalanalgesie injiziert man Morphin epidural oder intrathekal (3*).

Die Resorption erfolgt aus dem Gastrointestinaltrakt sehr langsam und unsicher, so daß die analgetische Wirkung bei oraler Verabreichung schwächer ausgeprägt ist als bei parenteraler Anwendung der gleichen Dosis. Um die gleiche analgetische Wirkung zu erreichen, muß oral 6 bis 15 Mal höher dosiert werden als intravenös (2, 13).

Für die Resorption bei den anderen Applikationsarten ergeben sich Unterschiede in den Zeit-Effekt-Kurven sowie in der Wirkungsdauer.

Morphin wird als wässrige Lösung des Sulfats oder des Hydrochlorids verabreicht. In dieser Form verursacht es keine Gewebe- oder Gefäßirritation (10*).

Subcutane und intramuskuläre Injektion

Wirkungseintritt: nach 15 Minuten
Wirkungsmaximum: nach 60 bis 90 Minuten
Wirkungsdauer: 4-5 Stunden (16, 17).

Intravenöse Injektion

Wirkungseintritt: nach 15 Minuten
Wirkungsmaximum: nach 20 bis 30 Minuten
Wirkungsdauer: ca. 2 Stunden (16, 17).

Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen von Morphin liegt etwa ein Drittel in proteingebundener Form vor. Freies Morphin verläßt die Blutbahn sehr rasch und akkumuliert in parenchymatösen Organen wie der Niere, Lunge, Leber und Milz. Die Konzentration im Skelettmuskel ist etwas geringer. Auch wenn der Hauptangriffsort des Morphins das ZNS ist, ist die Konzentration von Morphin im Gehirn niedriger als in den parenchymatösen Organen. Die Plasma/Hirn-Relation bei der erwachsenen Ratte beträgt ca. 5:1. Bei einmaliger Gabe ist die Intensität der zentralnervösen Wirkungen weitgehend das Spiegelbild der Konzentration von freiem Morphin im Gehirn. Verglichen mit anderen Opioiden passiert Morphin die Blut-Hirn-Schranke zu einem geringen Teil (12, 9).

Die Inaktivierung von Morphin erfolgt hauptsächlich durch Konjugation mit Glukuronsäure. Die Dimethylierung spielt bei Morphin eine untergeordnete Rolle (4).

60-90 % der zugeführten Menge werden innerhalb von 24 Stunden zum überwiegenden Teil in konjugierter Form über die Niere durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Der Anteil des mit dem Urin eliminierten freien Morphins ist abhängig vom pH-Wert. Bei saurem pH-Wert wird mehr freies

Morphin im Urin ausgeschieden (11).

3,5-6 % des verabreichten Morphins werden über die Lunge eliminiert. 7-10 % können in den Faeces erscheinen durch Ausscheidung über die Leber mit der Galle. Morphin durchläuft einen enterohepatischen Kreislauf, was für die Anwesenheit kleiner Mengen von Morphin einige Tage nach der letzten Dosis verantwortlich ist (5).

Die Halbwertszeit für die Elimination von Morphin beträgt ca. 6 Stunden. Spuren von Morphin lassen sich allerdings über 48 Stunden hinaus noch nachweisen.

Morphin passiert die Placenta. Aufgrund unterschiedlicher innerer und äußerer Bedingungen kann bei gleicher Exposition das Kind nach der Geburt Zeichen einer Atemdepression bieten, während die Mutter unauffällig erscheint (9*, 6).

Wirkungscharakter

Opioide wirken als Agonisten an Rezeptoren des ZNS und anderer Gewebe. Die spezifischen Rezeptoren finden sich in hoher Dichte im Limbischen System (frontaler und temporaler Cortex, Amygdala und Hippokampus), Thalamus, Striatum, Hypothalamus, Mittelhirn und Rückenmark (11, 15).

Zelluläre und biochemische Aspekte der Opioidwirkung: Opioide können die Freisetzung bestimmter Neurotransmitter (z. B. Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin) in bestimmten Bezirken des Nervensystems vermindern (15, 11).

Opioide hemmen die Depolarisation von Nervenzellen, die durch bestimmte exzitatorische Überträgersubstanzen (z. B. Acetylcholin) hervorgerufen wird (11).

Opioide scheinen eine selektive und Naloxon-reversible Hemmung der Adenylat-Aktivität zu bewirken (14).

Calcium-Ionen antagonisieren die durch Morphin erzeugte Analgesie. Opioide scheinen den Calcium-Einstrom in das Zellinnere zu hemmen (11).

Morphin wirkt auf das ZNS sowohl dämpfend als auch erregend (3*). Es bewirkt eine sehr gute Analgesie, wirkt sedativ-hypnotisch, unterdrückt den Husten durch direkten Angriff am Hustenzentrum in der Medulla oblongata. Es verursacht eine Atemdepression durch eine Verminderung der Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf Kohlendioxyd. Erbrechen beruht auf einer Stimulierung der Chemorezeptorenttriggerzone. Die Obstipation beruht auf einer direkten Wirkung auf die Innervation des Darms (Blockade des Dehnungsreflexes, damit Hemmung der koordinierten Weiterbeförderung). Morphin steigert den Tonus der glatten Muskulatur und der Sphinkteren im Gastrointestinaltrakt, den Gallenwegen und im Urogenitaltrakt. Die orthostatische Hypotension kann möglicherweise auf einer Dilatation peripherer Blutgefäße (Histaminfreisetzung) oder auf einer Depression des Vasomotorenzentrums in der Medulla beruhen (12).

Beim Opium-Rauchen überwiegt die narkotisierende Wirkung des Morphins. Der Raucher gleitet in einen Dämmerzustand zwischen Schlafen und Wachen ab und träumt vor sich hin, ohne das Bewußtsein völlig zu verlieren. In diesem Dämmerzustand werden körperliche Schmerzen oder seelischer Kummer nicht mehr wahrgenommen, worin die Hauptursache für das Einsetzen einer psychischen Abhängigkeit liegt. Der Betroffene schläft schließlich ein, und befindet sich beim Erwachen oft in einem schlechten psychischem und physischem Zustand. Übelkeit, Unlust und Fahrigkeit kommen dazu, verbunden mit anderen seelischen Störungen. Wiederholte Verabreichung führt regelmäßig zur Gewöhnung.

Beim reinen Morphium und seinen Abkömmlingen, die fast immer auf dem Injektionsweg - beim Fixen intravenös - zugeführt werden, ist der Verlauf ähnlich, aber unmittelbarer, schneller und nachhaltiger. Besonders nach intravenöser Zufuhr setzt die Wirkung schlagartig ein (Flash). Unter Umständen kann die physische und psychische Abhängigkeit schon durch wenige Injektionen ausgelöst werden. Auf das anfänglich

wohlige, schwebende Gefühl hin stellen sich Entzugerscheinungen ein, die in immer kürzeren Abständen und höheren Dosen weitere Injektionen förmlich erzwingen, nur um den Qualen des Entzugs entkommen zu können.

Toxizität

Eine genaue Höhe der toxischen oder letalen Dosis ist schwer festzulegen aufgrund der schnellen Toleranzentwicklung und der großen individuellen Variationsbreite in der Empfindlichkeit.

Die sicher toxische Dosis für einen schmerzfreien Patienten ohne Toleranzentwicklung liegt bei 30 mg Morphin und darüber, bei parenteraler Verabreichung.

Die letale Dosis kann 10-12 mal höher als die Maximaldosis von 30 mg, also auf 300-400 mg bei peroraler Verabreichung angesetzt werden. Bei parenteraler Applikation beträgt die letale Dosis je nach Grad der Gewöhnung 100-200 mg Morphin.

Besonders schwer verlaufen Opioidvergiftungen, wenn gleichzeitig ein Schlafmittel oder Scopolamin zugeführt worden ist. Besonders gefährdet sind ältere Personen, anämische und im Schockzustand befindliche Kranke.

Auch Neugeborene sind sehr empfindlich, ältere Säuglinge dagegen nicht mehr als Erwachsene, wenn man die Dosis pro kg Körpergewicht zugrundelegt (10*).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Bewußtlosigkeit,

Atemdepression,

stechnadelkopfgroße Pupillen (auch bei schwacher Beleuchtung), Lungenödem, Hypothermie, schlaffe Muskulatur, Oligurie, Hypotension, Bradycardie, Krampfanfälle (bei Kindern), Herzstillstand.

Bei chronischem Gebrauch:

Die chronische Opiatvergiftung zeigt sich an der raschen Abstumpfung gegenüber der Droge und dem Verlangen nach ständig höherer Dosierung. Infolge anhaltender Obstipation (Darmverstopfung) und Appetitmangels kommt es zu augenscheinlicher Abmagerung, zu Kräfteverfall und vorzeitiger Alterung. Weitere auffallende Symptome wie Schlafstörungen, Zittern, Gang- und Sprachstörungen, Blutdruckabfall, Bradykardie, ständige Müdigkeit, Miosis, Impotenz, Frösteln, trockene, fahl-graue und gelbliche Haut, Haarausfall, erklären sich aus einer vermutlich durch Mangelernährung bedingten Schädigung des Zentralnervensystems.

Das rasche Einsetzen der körperlichen und seelischen Abhängigkeit ("Morphinismus") steht im Vordergrund. Damit ist durchweg eine schwere Beeinträchtigung der Gesamtpersönlichkeit verbunden. Für den seelischen Zustand sind Stimmungs-labilität und Abflachung des Denkens bei meist erhaltener Intelligenz kennzeichnend. Der Abhängige verliert auch die Fähigkeit, seine Handlungen zu kontrollieren.

Entzug

Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, allgemeine motorische Unruhe, Schweißausbrüche, Tränenfluß, Angstgefühle, Kollaps, Unruhe, Schnupfen, Niesanfälle, Gähnen, Gänsehaut, unruhiger Schlaf, Mydriasis während der ersten 24 Stunden, Zuckungen und Spasmen der Muskulatur, Bauchschmerzen, Muskelkrämpfe, Wärme- und Kälteschauer, Anstieg der Körpertemperatur, des Blutdrucks und der Herzfrequenz (10).

Abstinenzerscheinungen sind auch beim Neugeborenen beobachtet worden. Auch bei Ihnen finden sich eine gesteigerte motorische Aktivität, Zuckungen, Krämpfe, fortwährendes Hungergefühl mit Hände- und Fingerlutschen, Erbrechen, Durchfälle und Hyperthermie.

Eine schwere Dyspnoe mit apnoischen Pausen kann zum Exitus führen.

Solche Symptome sind auch durch Morphinantagonisten auslösbar, wenn diese zur Behandlung einer Morphinvergiftung bei abhängigen Personen angewendet werden.

Ohne Behandlung können die meisten Symptome 5-14 Tage andauern. Es scheint noch eine Phase sekundärer oder chronischer Abstinenz aufzutreten, die noch 2-6 Monate andauern kann, mit schrittweise abnehmender Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Muskelschmerzen, ebenso können noch eine Miosis, leichte Erhöhungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur und eine verminderte Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf die stimulierende Wirkung von Kohlendioxyd andauern (7, 8).

Nachweis

Qualitativer Nachweis:

Farbreaktion, z. B. Jodsäurereaktion, Farbreaktion mit Phosphormolybdänsäure, Nitratschwefelsäure und Marquis Reagens (10*),

Kristallteste (3),

Ultraviolett-Absorptionsspektrum (10*),

Infrarot-Absorptionsspektrum (10*),

Papierchromatographie,

Dünnschichtchromatographie,

Gaschromatographie,

Emit.

Quantitativer Nachweis:

Spektrophotometrische Bestimmung von freiem und konjugiertem Morphin in biologischem Material (10*),

Acidimetrische Titration (10*),

Gaschromatographie,

Emit,

Ria (3*).

Morphin läßt sich im Kopfhaar nachweisen, wobei durch eine segmentweise Untersuchung der Haare Aussagen über den Zeitpunkt der Einnahme möglich sind (3*).

Therapie

Akut:

Bei Atemdepression künstliche Beatmung, evtl. nach Sedierung bzw. Relaxierung ansprechbarer. Bei der (diagnostischen) Gabe eines Morphinantagonisten wie Naloxon (Narcanti^(R)) oder Levallorphan (Lorfan^(R)) kann es zu gefährlichen Herzkreislaufkomplikationen (Herzstillstand) kommen. Daher Anwendung nur in Notsituationen!

Azidosetherapie mit Natriumbicarbonatinfusion, Volumenzufuhr (Plasmaexpander), Behandlung des Hirnödems (HES 10 %, Corticoide), Nachkontrolle der Nierenfunktion (CPK-Rhabdomyelose) und der Leberfunktion (Blutgerinnung).

Chronisch:

Im Entzug bei Bedarf Doxepin (100-300 mg/die) oral, i.m. oder evtl. auch im Dauertropf, falls nach Erbrechen ohnehin eine Elektrolytsubstitution erforderlich ist. Schnell verfügbare Kohlehydrate (Zucker, Schokolade, süße Fruchtsäfte), Ablenkung.

Verhaltenstherapie zum Erkennen und Verlernen süchtiger Verhaltensweisen.

Alternativen: Arbeitsschulung, Freizeittraining.

Rückfallprophylaxe: Therapie in Gruppen.

Besonderheiten

Nach Abhängigkeit lebenslang keinen Alkohol oder Sedativa!

Fixer: HIV-Test!

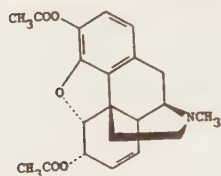
Literatur

- 1 Berkowitz BA, Ngai SH, Yang JC
The disposition of morphine in surgical patients
Clin Pharm Ther 17, 629-635, 1975
- 2 Boerner U, Abbott S
New observations in the metabolism of morphine. The
formation of codeine from morphine in man
Experientia 29, 180-181, 1973
- 3 Boerner U, Roe RL, Becker CE
Detection, isolation and characterization of normorphine
and norcodeine as morphine metabolites in man
J Pharm Pharmacol 26, 393-398, 1974
- 4 Boerner U, Abbott S, Roe RL
The metabolism of morphine and heroin in man
Drug Met Rev 3, 39-73, 1975
- 5 Cravey RH, Reed D
The distribution of morphine in man following chronic
intravenous administration
J Anal Tox 1, 166-167, 1977
- 6 Dahlstrom B, Bolme P, Feychting H
Morphine kinetics in children
Clin Pharm Ther 26, 354-365, 1979
- 7 Felby S, Christensen H, Lund A
Morphine concentration in blood and organs in cases of
fatal poisoning
Forensic Sci 3, 77-81, 1974
- 8 Goenechea S, Goebel K-J
Tod durch ein freiverkäufliches Rauschmittel: "O-Tee"
Bundesgesundheitsbl 23, 178, 1980
- 9 Hahn EF, Roffwarg H, Fishman J
Morphine metabolism in opiate dependent and normal men
by double isotope techniques
Res Comm Chem Path Pharmacol 18, 401-414, 1977
- 10 Herz A, Bläsing J
Die Opiatsucht: Neue Forschungsperspektiven
Nervenarzt 50, 205, 1979
- 11 Kuschinsky K
Zur Pharmakologie von Opioiden
Dtsch Ärztebl 6, 225-229, 1981

- 12 Oldendorf WH, Hyman S, Braun L, Oldendorf SZ
Blood-brain barrier: penetration of morphine, codeine,
heroin, and methadone after carotid injection
Sci 178, 984-986, 1972
- 13 Rigg JRA, Browne RA, Davis C,
Variation in the disposition of morphine after I.M.
administration in surgical patients
Brit J Anaesth 50, 1125-1130, 1978
- 14 Simon EJ, Hiller JM
The opiate receptor
Ann Rev Pharmacol Toxicol 18, 371-394, 1978
- 15 Snyder SH
The opiate receptor and morphine-like peptides in the
brain
Am J Psychiatry 135, 645-652, 1978
- 16 Stanski DR, Greenblatt DJ, Lappas DG
Kinetics of high-dose intravenous morphine in cardiac
surgery patients
Clin Pharm Ther 19, 752-756, 1979
- 17 Stanski DR, Greenblatt DJ, Lowenstein E
Kinetics of intravenous and intramuscular morphine
Clin Pharm Ther 24, 52-59, 1978

1.1.2 Heroin

Chemische Formel



Synonyma

Diamorphin, Diazetylmorphin

In der Szene werden folgende Decknamen gebraucht: boy, black heroin (stark wirkendes Kombinationspräparat aus Heroin und Koffein), brown sugar, H (englisch ausgesprochen), Frisco speed ball (Heroin-Kocain-LSD-Gemisch), Harry, horse, jack (Heroin in Tablettenform), Kristall-Pillen (Morphium und Heroinkristalle gemischt in Tablettenmasse), Lemonade (schlechtes Heroin), muggles (Heroinpäckchen), scag, schmeck, Schnee (stärkste Heroin-Sorten).

Beschaffenheit

Heroin ist ein halbsynthetisches Morphinderivat, es wird aus Morphinbase hergestellt durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid oder durch Einwirken von Acetylchlorid, so daß beide OH-Gruppen des Morphinmoleküls acetyliert sind. Das Molekül ist optisch aktiv. Diazetylmorphin ist 6 mal wirksamer als Morphin; es ist lipidlöslich und passiert daher die Blut-Liquorschranke sehr schnell.

Heroin kommt in pulverisierter Form vor (meist weißes bis graues kristallines Pulver) oder als Granulat.

Im internationalen polizeilichen Meldedienst, z. T. aber auch in der "Szene" unterscheidet man heute Heroin Nr. 1 bis Nr. 4. Heroin Nr. 1 ist noch kein "eigentliches" Heroin, sondern aus dem Rohopium gewonnene Heroinbase. Heroin Nr. 1 und Nr. 2 spielen in der BRD keine große Rolle und auch der Handel mit Heroin Nr. 3 ist zugunsten des Umsatzes von Heroin Nr. 4 rückläufig (12*).

Meist sind Streckmittel (z. B. Milchzucker, Ascorbinsäure, Mehl, Talkum, Gips, Paprikapulver, Calciumcarbonat), Verschnittmittel (z. B. Acetylsalicylsäure, Procain (19), Acetylprocain (7), Colchicin (15), Koffein, Strychnin, Chinin, Barbiturate, Phenetidin, Methadon, Penicillin-G-Natrium, Natriumcyanid, Amphetamin) enthalten.

Alle Heroinarten enthalten Verunreinigungen aus der Herstellung bzw. Zersetzungsprodukte durch Alterung (3-O-Monoacetylmorphin, 6-O-Monoacetylmorphin, Morphin) (6, 16) sowie Verunreinigungen aus dem Ausgangsmaterial: Opiumalkaloide je nach dem Reinheitsgrad der eingesetzten Morphinrohbase (Noscadin, Papaverin, Acetylcodein, Codein) (3*).

	Heroin Nr. 2	Heroin Nr. 3 (Südostasien)	Heroin Nr. 4 (Südostasien)	Heroin Nr. 4 (Nah-/Mittelost)	Heroin Nr. 4 sog. „Türken- Heroin“
Substanz	Pulver	Granulat	Pulver	Pulver	Pulver
Farbe	weiß-grau, braun	grau, braun	weiß	weiß, hellgrau, grau, beige, braun, gelb	gelblich
Herointyp (chem.)	Heroin als Base	Heroin als Chlorid	Heroin als Chlorid	Heroin als Chlorid	Gemisch von Heroinbase u. Heroinchlorid
Wasserlöslich?	nein	ja	ja	ja	z. Teil*)
%-Anteil (Heroin, Acetylmorphin u. Morphin)	75-84%	24-58%	86-92%	56-80%	71-81%
Zusätze	keine	Strychnin Chinin Procain Scopolamin	keine	keine	Evtl. Kalziumkar- bonat zur Stabili- sierung
Verschnittmittel	nicht bekannt	Koffein	keine	im Großhandel keine im Zwischenhan- del Glukose, Lak- tose, Phenazon	30-60% Glukose Laktose

*) Auflösung erfolgt mit Essig oder (Zitronen-)Ascorbinsäure

Tabelle nach Stübing (12*)

Verwendung

Der Konsument erwirbt das pulverisierte Rauschgift in Form von Einzelportionen ("Hits"), die nach Auflösung üblicherweise als intravenöse Injektionen gespritzt werden. Auch paravasale Injektion, orale, nasale ("sniefen"), inhalative Aufnahme (Rauchopium, Chandu, fermentiertes Rohopium) möglich. Die teure Substanz wird vor dem Vertrieb oft vorsätzlich und bewußt mit unterschiedlichen Mengen an Fremdstoffen verschnitten (der Reinheitsgrad kann zwischen 10 und 95 % schwanken).

Beim Nachwiegen der einzelnen, stanniolverpackten Portionen variiert das Gewicht der Einzeldosen zwischen 14 mg und 380 mg und übersteigt damit die als "Brief" oder "Szene Quarter" bezeichnete und gehandelte Drogenmenge von 150 mg Heroin partiell um mehr als das Doppelte.

Bei Heroinabhängigen ist die Unkenntnis des Verdünnungsgrades ihrer Droge die häufigste Ursache der Überdosis, die nicht selten zum Tode führt. Nach einer längeren Drogenabstinenz kann eine erneute Aufnahme der üblichen Dosis für den Betreffenden als Überdosierung wirken, weil die Toleranzschwelle wieder etwas herabgesetzt wurde. Häufig, jedoch nicht beweisbar geschieht eine Überdosierung im Rahmen eines Suizids.

Vorkommen

In Deutschland unterliegt Heroin der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtmVV) und ist in der Gruppe der nicht verschreibungsfähigen und nicht verkehrsfähigen Substanzen aufgeführt. Das auf dem illegalen Markt befindliche Heroin stammt aus dem Schmuggel oder aus sogenannten Waschküchenlabors. Das natürliche Ausgangsprodukt ist der Schlafmohn (*papaver somniferum*), aus dessen getrocknetem Milchsaft das Opium gewonnen wird. Es enthält als dominierende Wirkstoffe ca. 25 Alkaloide, darunter als wichtigste das Morphin. Die in der Bundesrepublik aufgegriffenen Heroinproben stammen vor allem aus südostasiatischer Produktion (11*).

Stoffwechselverhalten

Die Resorption i.m. oder s. c. applizierten Heroins erfolgt schnell, der Plasma-Maximalspiegel wird nach 1-2 Stunden erreicht, die Wirkungsdauer beträgt ca. 3-5 Stunden; bei oraler Einnahme ist der Maximalspiegel geringer und wird etwas später erreicht, die Wirkdauer ist länger.

Diazetylmorphin wird schnell zu 6-Monoazetylmorphin und dieses zu Morphin hydrolisiert (16). Die Inaktivierung von Morphin erfolgt überwiegend durch Glucuronidierung, im Urin befinden sich auch geringe Mengen freien Morphins. Als Glucuronid werden innerhalb von 24 Stunden 90 % im Urin ausgeschieden (glomeruläre Filtration), 7-10 % über den Darm (Galle). Enterohepatischer Kreislauf.

Heroin geht diaplazentar auf den Foeten über; es wird in geringen Mengen über die Milch ausgeschieden (9).

Heroin ist infolge der 2 Acetylgruppen ($\text{CH}_3\text{CO}-$) am Heroinmolekül wesentlich besser fettlöslich als Morphin (2 Hydroxylgruppen) und tritt daher viel leichter ins Gehirn über. Dies mag ein Grund sein, warum Heroin viel häufiger mißbraucht wird als Morphin, obwohl beide Substanzen starke Auswirkungen auf die Hirnfunktion haben. Sobald jedoch das Heroin im Gehirn ist, spalten Enzyme die Acetylgruppen ab und wandeln es in Morphin um, das wegen seiner geringen Fettlöslichkeit weitgehend hinter der Barriere gefangen bleibt (11, 12, 20).

Heroin wirkt analgetisch, hypnotisch, narkotisch, atemdepressiv, antitussiv, antiemetisch (Späteffekt). Neben den zentral dämpfenden Wirkungen führt es auch zu Erregung von Brechzentrum (Früheffekt), Vagus und Okulomotorius (Miosis); es führt zur Tonuserhöhung der glatten Muskulatur.

Schon der Konsum weniger Einzeldosen ruft eine Abhängigkeit sowohl psychischer als auch körperlicher Art hervor. Sie fällt unter die Abhängigkeit vom Morphintyp, die durch eine innerhalb von Tagen auftretende Abhängigkeit mit

schneller Ausbildung von Gewöhnung und Toleranz und damit einer der Sache eigenen Tendenz zur Dosissteigerung gekennzeichnet ist. Sie beruht offenbar auf einer Ausweitung spezifischer fermentativer Stoffwechselprozesse (Prinzip der Enzyminduktion) (9).

Heroin wirkt bei Abhängigen und Nichtabhängigen verschieden. Heroingaben lösen bei Usern Euphorie und das "Gefühl einer besseren geistigen Tätigkeit" aus. Nicht-süchtige dagegen haben das Gefühl einer Verschlechterung der geistigen Tätigkeit, Dysphorie und Sedation. Sicher kommt es vereinzelt zu den umgekehrten Symptomen, aber das Gefühl des "Wohlseins" ist den meisten Heroinisten nach der Einzeldosis eigen. Bei schneller intravenöser Injektion tritt ein "Flush" mit einem wohligen Wärme- und Glücksgefühl ein.

Bei chronischem Gebrauch kann es zu Mangelernährung und damit verbundener Infektionsbereitschaft, körperlicher Ausmergelung und schließlich psychischem und physischem Siechtum kommen (12*).

Toxizität

Dosis letalis (DL): 50-75 mg pro Person

Erhebliche Toleranzentwicklung (bis zum 20-fachen) bei chronischem Gebrauch (Usern) (15, 19).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Bei erhaltenen Sinneswahrnehmungen Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit, reaktive Euphorie, Sedierung, Analgesie, Miosis (Atropin antagonisiert nur therapeutische Dosen), Bradykardie, verlangsamte Atmung (2 bis 4 Atemzüge pro Minute), Zyanose, Atemlähmung, tonisch-klonische Krämpfe, Pylorus- und Blasensphinkterspasmus, Darmatonie, Übelkeit, Erbrechen, Dämpfung des Hustenzentrums, Wassereinslagerung (ADH-Überfunktion), Lungenödem, Hirnödem (Kopfschmerzen, Somnolenz, motorische und psychische Unruhe, Desorientiertheit, Pyramidenzeichen, Meningitis), Anaphy-

laxie, akuter beidseitiger Hörsturz, Hypothermie, Hautblässe, im Finalstadium Mydriasis. Die Trias Bewußtseinsstörung bzw. Koma, Miosis und Atemdepression legen den dringenden Verdacht einer Opioidvergiftung nahe (1*).

Bei chronischer Intoxikation:

Es kommt zu einem extremen Tonusverlust des Parasympathicus mit:

- Blutdruckabfall und Bradykardie,
- penetranter Schlafstörung,
- ständiger Müdigkeit,
- Miosis,
- Gewichtsverlust bis zur Kachexie,
- Inappetenz-Obstipation-Impotenz-Frösteln,
- Zittern-Ataxie-undeutliche Sprache,
- trockene fahl-graue und gelbliche Haut,
- Haarausfall.

Weiterhin können auftreten: Schlaffe Parese der Beine mit erloschener Schmerz- und Temperaturempfindung (1), Miktionsstörung; Plexitis, Mononeuritis (schmerzlose Schwäche) traumatisch und atraumatisch. Allergische Neuritis, akute und subakute Polyneuropathie (2), akute Rhabdomyolyse mit Myoglobininurie, fibrosierende Myopathie, Myositis, infektiöse Myocarditis mit cerebralen Embolien (4), mykotischen Aneurysmen, Mikroabszessen, Meningitis, intrazerebralen, epiduralen und subduralen Abszessen.

Als gesundheitliche Folgen durch unsterile Spritzen können Aids und Gelbsucht auftreten.

Auf psychischem Gebiet kommt es zu:

- Leistungsabfall-Affektlabilität-Stimmungsschwankungen,
- Antriebserlahmung,
- zum Verlust aggressiver Impulse, die Heroinisten sind im Anfangsstadium ausgeglichen, stoisch, gelassen, später stumpf, apatisch, unberechenbar,
- zur emotionalen Verflachung,
- zum Versagen in einer außerhalb des Drogenmilieus liegenden Beanspruchung (Durchgangssyndrom), mnestischen Störungen,

- zur Depression, Suizidgedanken, Suizid,
- delirante Psychosen.

Entzug

Stadium des Entzugs	Symptome	Stunden nach der letzten Applikation
0	Verlangen nach Drogen, Ängstlichkeit, Rastlosigkeit	4
1	Gähnen, laufende Nase, Tränenfluß, Niesen, Schwitzen, Juckreiz	8
2	Zunahme der genannten Symptome, Mydriasis, Gänsehaut, Muskelzuckungen, heiße und kalte Schauer, Unruhe, Knochen- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit	12
3	Zunahme der genannten Symptome, Hypertonie, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Schlaflosigkeit, Übelkeit	18-24
4	Zunahme der genannten Symptome, fiebriges Aussehen, Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Erbrechen, Schock, Hyperglykämie, spontane Ejakulation oder Orgasmus, evtl. Tod durch Kreislaufversagen	24-36

Bei den bislang üblichen Verdünnungen des käuflichen "Straßenheroins" halten sich die Abstinenzsymptome im allgemeinen jedoch in Grenzen. Eine ernsthafte körperliche Gefährdung liegt in der Regel nicht vor. Zerebrale Krampfanfälle werden im reinen Heroin-Entzug nicht beobachtet, wohl aber nach Kombination mit Barbiturat-Abusus (5, 22).

Die Neugeborenen opiatsüchtiger Mütter zeigen ein neonatales Abstinenzsyndrom, das in der Regel innerhalb von 12 bis 48 Stunden nach der Geburt auftritt. Es besteht vor allem aus Schlaflosigkeit, Reflexsteigerung, Tremor, Erbrechen, Hyperaktivität, gesteigertem Muskeltonus, Atemnot, Fieber, Durchfall, Unruhe und dauerndes Schreien. Seltener kommt es zu Schnupfen, Schwitzen und Krampfanfällen. Dieses

Syndrom stellt eine schwere Gefährdung des Neugeborenen dar und bedarf klinischer Behandlung in 80 % der Fälle (14).

Nachweis

Qualitativer Nachweis:

- Farbreaktionen, z. B. Jodsäurereaktion, Farbreaktion mit Phosphormolybdänsäure, Nitratschwefelsäure und Marquis Reagens (5*),
- Kristallteste (5*),
- Ultraviolett-Absorptionsspektrum,
- Infrarot-Absorptionsspektrum,
- Papierchromatographie,
- Dünnschichtchromatographie (21),
- Gaschromatographie (8, 10, 18),
- Emit.

Quantitativer Nachweis:

- Spektrophotometrische Bestimmung von freiem und konjugiertem Morphin in biologischem Material (17),
- Acidimetrische Titration,
- Gaschromatographie,
- Emit,
- Augentest mit Naloxon Lösung.

Therapie

Akut:

Bei Atemdepression künstliche Beatmung, eventuell nach Sedierung bzw. Relaxierung entsprechbarer. Bei der (diagnostischen) Gabe eines Morphinantagonisten wie Naloxon (Naranti^(R)) oder Levallorphan (Lorfan^(R)) kann es zu gefährlichen Herz-Kreislaufkomplikationen (Herzstillstand) kommen. Daher Anwendung nur in Notsituationen (13)!

Azidosetherapie mit Natriumbikarbonatinfusion.

Volumenzufuhr (Plasmaexpander),

Behandlung des Hirnödems (HES 10 %, Corticoide),

Nachkontrolle der Nierenfunktion (CPK-Rhabdomyelose) und der Leberfunktion (Blutgerinnung).

Chronisch:

Im Entzug bei Bedarf Doxepin (100-300 mg/die) oral, i.m. oder evtl. auch im Dauertropf, falls nach Erbrechen ohnehin eine Elektrolytsubstitution erforderlich ist.

Verhaltenstherapie zum Erkennen und Verlernen süchtiger Verhaltensweisen.

Besonderheiten

Lebenslang wegen Gefahr der Suchtverlagerung Vorsicht mit Alkohol oder Sedativa.

Literatur

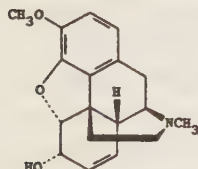
- 1 Baiker-Heberlein M, Baiker H
Querschnittsmyelopathie bei Heroinabhängigkeit
Dtsch Med Wschr 11, 437-438, 1983
- 2 Benos J
Die neuropsychiatrische Symptomatik des Heroinismus
Fortschr Neurol Psychiatr 47, 499-519, 1979
- 3 Benos J, Kapinas K
EEG-Untersuchungen bei Heroinisten in der Entzugsphase
Med Welt 39, 1395-1399, 1980
- 4 Benos J, Kutsampelas K
EKG-Untersuchungen an 115 Heroinabhängigen
Med Welt 39, 1400 (1980)
- 5 Benos J
Das Entzugssyndrom bei Heroinabhängigkeit
Psycho 7, 111-118, 1981
- 6 Bernhauer D, Fuchs EF, Gloger M, Neumann H
Zum Auftreten von O³-Monoacethylmorphin in Heroinproben
Arch Krim 168, 139-148, 1981
- 7 Bernhauer D, Fuchs EF
Acetylprocain in Heroinzubereitungen
Arch Krim 169, 25-30, 1982
- 8 Bohn G, Schulte E, Audick W
Gaschromatographische und massenspektrometrische Untersuchungen an im Münsterland in den Jahren 1972-1976 sichergestellten Heroinproben
Arch Krim 160, 27-33, 1977
- 9 Elliot HW, Parker KD, Wright JA
Actions and metabolism of heroin administered by continuous intravenous infusion to man
Clin Pharm Ther 12, 806-814, 1971

- 10 Felby S
Morphine: its quantitative determination in nanogram amounts in small samples of whole blood by electron-capture gas chromatography
For Sci Int 13, 145-150, 1979
- 11 Garrett ER, Gurkan T
Pharmacokinetics of morphine and its surrogates IV: pharmacokinetics of heroin and its derived metabolites in dogs
J Pharm Sci 69, 1116-1134, 1980
- 12 Glaser T
Körpereigene Opiate
Chem Zeit 4, 105-114, 1981
- 13 Hahn M
Die Therapie Heroinabhängiger durch den praktizierenden Arzt
Z Allg Med 62, 585-590, 1986
- 14 Hollenbach B
Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei heroinabhängigen Frauen - derzeitiger Wissensstand und eigene Erfahrungen
Geburtsh und Frauenheilk 42, 345-352, 1982
- 15 Harzer K
Tödliche Vergiftung mit Colchicin
Z Rechtsmed 93, 181-185, 1984
- 16 Huizer H
Analytical studies on illicit heroin. I. The occurrence of O³-monoacetylmorphine
J forens Sci 28, 32-39, 1983
- 17 Huizer H
Analytical studies on illicit heroin. II. Comparison of samples
J forens Sci 28, 40-48, 1983
- 18 Jain NC, Sneath TC, Budd RD
Gas chromatographic/thin-layer chromatographic analysis of acetylated codeine and morphine in urine
Clin Chem 21, 1486-1489, 1975
- 19 Käferstein H, Sticht G, Ramme H
Ein ungewöhnlicher Drogentod
Beitrag gerichtl. Med 40, 311-313, 1982
- 20 Kuschinsky K
Zur Pharmakologie von Opioiden
Dtsch Ärztebl 6, 225-229, 1981

- 21 Stahl E, Brombeer J
Schnellnachweis von Rauschgiften mit der Dünnschicht-
Chromatographie in Apothekenlaboratorien
Dtsch Apoth Z 41, 1527-1534, 1978
- 22 Täschner K-L
Konzentriertes Heroin; immer mehr Intoxikationen
Ärztl Praxis 24, 613-614, 1984

1.1.3 Kodein

Chemische Formel



Synonyma

7,8-Dihydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol,
Codein,
Codeinum,
Methylmorphin,
Morphinmethylether,
Morphin-e-methylether.

Kodein wird in der Drogenszene als bullet (in Kapselform eingenommen) bezeichnet.

Beschaffenheit

Kodein, der Methylether des Morphins, ist ein feines weißes Pulver mit kristalliner Struktur (Oktaeder);

Kodein ist in Alkohol und Ether ziemlich leicht, in kaltem Wasser schwer (1:100) löslich. Die wässrige Lösung reagiert alkalisch (pKa = 6,0) und schmeckt bitter.

Kodein bildet mit Säuren neutral reagierende, in Wasser leicht lösliche Salze, von denen in der Medizin am häufigsten Kodeinphosphat (Codeinum phosphoricum; $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1,5 H_2O$) verwendet wird, ein weißes Kristallpulver, das sich in der vierfachen Wassermenge mit schwach saurer Reaktion löst. (1*).

Molekülmasse (MM): 299,36 (1*).

Schmelzpunkt: 154-156 °C (1*).

Verwendung

Kodein wird oral eingenommen oder injiziert.

Therapeutische Anwendung:

Kodein besitzt analgetische, antitussive, narkotische und spasmogene Wirksamkeit und ist in allen diesen Bereichen schwächer wirksam als Morphin.

Kodein gelangt als Kodein-Phosphat (Codeini phosphas), als Kodein-Hydrochlorid (Codeinum hydrochloricum) oder als Kodein-Nicotinat (Nicocodein, INN) zur Anwendung.

Mißbrauch:

Ein Rauschzustand wird durch orale Einnahme von ca. 300 mg Kodein erzielt.

Kodein wird von Süchtigen oft als Ausweichmittel, z. B. bei Heroinverknappung eingenommen (3*).

Häufig gleichzeitige Einnahme von Alkohol!

Vorkommen

Präparate u. a.:

Codeinum phosphoricum (R) Compretten/Codeinum phosphoricum forte
Compretten (R) Cascan

codicept (R) Kapseln, Sanol

Codicompren retard (R) Retardtabletten, Cascan

Codipertussin (R) Kapseln, Fink

Codipertussin (R) Konzentrat, Fink

Codipertussin (R) Saft, Fink

Codyl N Depot (R) Saft, Boehringer Ingelheim

Tricodein (R) Retard-Dragees, Zyma.

Stoffwechselverhalten

Kodein ist eine Base. Es wird nach peroraler Gabe gut resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden in 1-2 Stunden erreicht (5). Die Plasmaproteinbindung beträgt 7 %. Kodein wird in der Leber metabolisiert und so langsam zu Morphin demethyliert, daß bei normaler Anwendung in therapeutischen Dosen keine Morphinwirkungen auftreten. Daneben bildet sich Narcodein.

Insgesamt werden ca. 70 % einer Einzeldosis unverändert,

ca. 10 % als Gesamtmorphin (frei und konjugiert) sowie ca. 9 % Narcodein und ca. 4 % Normorphin im Urin ausgeschieden. Geringe Mengenerscheinen in der Faeces (3, 17).

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3-4 Stunden, bei Überdosierung 6 Stunden. Bei akuten Lebererkrankungen ist sie verlängert (5).

Die Wirkung und auch erste Intoxikationssymptome treten bereits (15)-30-45 Minuten nach Applikation ein (auch bei Depotpräparaten). Das Wirkungsmaximum ist im Regelfall nach 1-2 Stunden erreicht. Die Wirkungsdauer beträgt 4-6 Stunden (8).

Kodein ist plazentagängig und kann möglicherweise nach langdauernder Anwendung in hohen Dosen während der Schwangerschaft beim Neugeborenen zu einem Entzugssyndrom führen. Kodein erscheint in der Muttermilch, allerdings bewirkten therapeutische Dosen während der Stillprobe bisher keine toxischen Symptome beim Säugling (1*).

Wirkungscharakter

Der Wirkungsmechanismus ist bei "Opium" beschrieben.

Die analgetische Wirkung des Kodeins beträgt nur ca. 8 % des Morphins. Dagegen ist die antitussive Komponente nur zu ca. 1/3 herabgesetzt, so daß Kodein wegen der günstigen Relation der antitussiven zur analgetischen Wirkung als Antitussivum eingesetzt wird (9, 14, 16).

Langdauernde Einnahme hoher Dosen kann auch bei Kodein zu physischer und psychischer Abhängigkeit vom Morphintyp führen (11).

Toxizität

Kodein ist auch in hohen Dosen nicht so wirksam wie eine Standarddosis Morphin. Hohe Kodeindosen (mehr als 60 mg pro Person) führen eher zu einer Zunahme der Wirkungsdauer als der Wirkungsstärke.

Für Erwachsene liegt die Letaldosis (LD) bei ca. 0,5-1 g (1,4-5,6 mg/l im Blut, 155-370 mg/l im Urin) (1).

LD für Kinder: ab 5 mg/kg KG (1*).

Orale Letaldosis (LD_{50}) bei verschiedenen Tierspezies: 237-640 mg/kg KG. Die Infusion von 660 mg während 11 Stunden hat bei Versuchspersonen keine bedrohlichen Symptome hervorgerufen (7).

Todesfälle allein sind selten. Meist liegen Mischintoxikationen mit Alkohol und anderen Pharmaka vor, wie Propoxyphen (9) oder Glutethimid (3*, 12, 13, 18).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Somnolenz, Erytheme, Urtikaria, Pruritus, Eosinophilie, Quincke-Ödeme, Dermatitis exfoliativa, Schwindel, Miosis, Brechreiz, Erbrechen, Magenschmerzen, Durst, Obstipation (schon bei therapeutischen Dosen), Atemdepression, Hypothermie, Ataxie, Kopfschmerzen.

Bei Kindern können auch Krampfanfälle (Konvulsionen, Streckkrämpfe) und ante finem Cheyne-Stokes'sche Atmung auftreten.

In extremen Fällen geht die Somnolenz in Erregung über, die Pupillen werden weit und lichtstarr, die Atmung flach und unregelmäßig. Man beobachtet Cyanose, Areflexie, Bradykardie, Hypothermie, Sphincterspasmen, "stilles Abdomen", Koma. Unter Atemlähmung tritt der Tod ein.

Bei chronischer Vergiftung:

Es kommt zu einem extremen Tonusverlust des Parasympathicus mit:

- Blutdruckabfall mit Bradykardie,
- penetranter Schlafstörung,
- ständiger Müdigkeit,
- Miosis,
- Gewichtsverlust bis zu Kachexie,
- Inappetenz-Obstipation-Impotenz-Frösteln,
- Zittern-Ataxie-undeutliche Sprache,
- trockene fahl-graue und gelbliche Haut,
- Haarausfall.

Auf psychischem Gebiet kommt es zu:

- Leistungsabfall-Affektlabilität-Stimmungsschwankung,
- Antriebserlahmung.

Entzug

Angst, Depression, Diarrhoe, Verwirrtheit, Tremor, Schweißneigung, Schnupfen, Tränenfluß, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Panik, Nausea, Erbrechen, Mydriasis, abdominale Krämpfe (1*).

Nachweis

Ultraviolett-Absorptions-Spektrometrie,
Infrarot-Absorptions-Spektrometrie,
Dünnschichtchromatographie (10),
Gaschromatographie (2, 4, 15),
Papierchromatographie.

Farbtests:

Schwefelsäure-Formaldehyd-Test (6),
Ammonium-Molybdat-Test (2*),
Ammonium-Vanadat-Test (2*),
Ria,
Emit.

Die Bestimmung von Kodein ist prinzipiell mit den gleichen Methoden möglich, die bei Morphin und Heroin angewendet werden. Bei der Interpretation ist zu beachten, daß unspezifische immunologische Methoden Kodein und Morphin gleichzeitig erfassen. Nach Einnahme therapeutischer Dosierungen von Kodein läßt sich im Urin Morphin nachweisen (3*).

Therapie

Akut:

Bei Atemdepression künstliche Beatmung, evtl. nach Sedierung bzw. Relaxierung ansprechbarer. Bei der (diagnostischen) Gabe eines Morphinantagonisten wie Naloxon (Narcanti^(R)) oder Levallorphan (Lorfan^(R)) kann es zu gefährlichen Herz-Kreislaufkomplikationen (Herzstillstand) kommen. Daher Anwendung nur in Notsituationen!

Azidosetherapie mit Natriumbicarbonatinfusion.

Volumenzufuhr (Plasmaexpander).

Behandlung des Hirnödems (HES 10 %, Corticoide).

Nachkontrolle der Nierenfunktion (CPK-Rhabdomyelose) und der Leberfunktion (Blutgerinnung).

Chronisch:

Im Entzug bei Bedarf Doxepin (100-300 mg/die) oral, i.m. oder evtl. auch im Dauertropf, falls nach Erbrechen ohnehin eine Elektrolytsubstitution erforderlich ist.

Verhaltenstherapie zum Erkennen und Verlernen süchtiger Verhaltensweisen.

Besonderheiten

Nach Abhängigkeit lebenslang keinen Alkohol oder Sedativa!

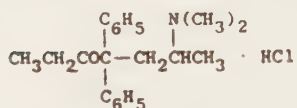
Literatur

- 1 Bechtel WD, Sinterhauf K
Plasma level and renal excretion of (³H) codeine phosphate in man and in the dog
Arz Forsch 28, 308-311, 1978
- 2 Brunson MK, Nash JF
Gas-chromatographic measurement of codeine and narcodeine in human plasma
Clin Chem 21, 1956-1960, 1975
- 3 Cone EJ, Darwin WD, Gorodetzky CW
Comparative metabolism of codeine in man. Rat, dog, guinea-pig and rabbit: identification of four new metabolites
J Pharm Pharmac 31, 314-317, 1979
- 4 Edlund PO
Determination of opiates in biological samples by glass capillary gas chromatography with electron-capture detection
J Chrom 206, 109-116, 1981
- 5 Findlay JWA, Jones EC, Butz RF, Welch RM
Plasma codeine and morphine concentrations after therapeutic oral doses of codeine-containing analgesics
Clin Pharm Ther 24, 60-68, 1978
- 6 Goenechea S, Kobbe K, Goebel KJ
Verhalten von Codein und Codein-6-glucuronid bei der Hydrolyse mit Salzsäure
Arz Forsch 28, 1070-1071, 1978

- 7 Huffman DH, Ferguson RL
Acute codeine overdose: correspondence between clinical course and codeine metabolism
John Hopkins Med J 136, 183-186, 1975
- 8 Kuschinsky K
Zur Pharmakologie von Opioiden
Dtsch Ärztebl 6, 225-229, 1981
- 9 Litman RE, Diller J, Nelson F
Deaths related to propoxyphene or codeine or both
J forens Sci 28, 128-138, 1983
- 10 Nakamura GR, Griesemer EC, Noguchi TT
Antemortem conversion of codeine to morphine in man
J For Sci 21, 518-524, 1976
- 11 Oldendorf WH, Hyman S, Braun L, Oldendorf SZ
Blood-brain barrier: penetration of morphine, codeine, heroin and methadone after carotid injection
Science 178, 984-986, 1972
- 12 Pearson MA, Poklis A, Morrison RR
A fatality due to the ingestion of (methylmorphine) codeine
Clin Tox 15, 267-271, 1979
- 13 Peat MA, Sengupta S
Toxicological investigations of cases of death involving codeine and dihydrocodeine
J forens Sci 9, 21-32, 1977
- 14 Simon EJ, Hiller JM
The opiate receptor
Ann Rev Pharmacol Toxicol 18, 371-394, 1978
- 15 Schmerzler E, Yu W, Hewitt MI, Greenblatt IJ
Gas chromatographic determination of codeine in serum and urine
J Pharm Sci 55, 155-157, 1966
- 16 Snyder SH
The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain
Am J Psychiatry 135, 645-652, 1978
- 17 Solomon MD
A study of codeine metabolism
Clin Tox 7, 255-257, 1974
- 18 Wright JA, Baselt RC, Hine CH
Blood codeine concentrations in fatalities associated with codeine
Clin Tox 8, 457-463, 1975

1.1.4 Methadon

Chemische Formel



Synonyma

Methadonhydrochlorid, 1-Polamidon (R),
6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon-(3)hydrochlorid,
1,1-Diphenyl-1-(2-dimethylaminopropyl)-2-butanon hydrochlorid,
4,4-Diphenyl-6-dimethylamino-3-heptanon hydrochlorid,
6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-on hydrochlorid.
Bezeichnung in der Drogenszene: Dollies, Po.

Beschaffenheit

Methadon ist ein weißes bzw. farbloses, geruchloses, bitter schmeckendes Kristallpulver, das im monoklinen System (eine Symmetrieebene, $\beta = 74^\circ \text{C}$) kristallisiert und als Racemat bei $233-236^\circ \text{C}$ schmilzt. Die (-)Form weist einen Schmelzpunkt zwischen $241-246^\circ \text{C}$ auf. Die freie Methadon-Base ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}$, MM: 309,5), meist amorph, kaum kristallin, verflüssigt sich schon bei normaler Luftfeuchtigkeit. Wird die Base unter Feuchtigkeitsausschluß im Exikkator aufbewahrt, so liegt der Schmelzpunkt bei 78°C . Methadon ist in Wasser verhältnismäßig gut löslich (12 g auf 100 ml), schlecht löslich in Chloroform; ähnlich ist die Löslichkeit in Isopropanol. Fast unlöslich in Ether und Glycerin. Die Methadonbase ist bedingt wasserlöslich und mit Wasserdampf flüchtig.

Der pH-Wert der wässrigen Lösung liegt zwischen 4,5 bis 6,5. Die Dissoziationskonstante beträgt bei 20°C und wässriger Lösung 8,25 und mehr.

Molekülmasse (MM): 345,92 (5*).

I(d,L-Polamidon) ist in der Bundesrepublik Deutschland nicht im Handel, sondern das L-Polamidon. Es zeigt der "amerikanischen" Racematform gegenüber folgende Hauptunterschiede:

- ca. 1,9 mal so starke analgetische Wirkung
- ca. 1,9 mal so starke atemdepressorische Wirkung
- ca. 1,4 mal so toxische Wirkung
- ca. 2 mal so starke hibernatorische, d. h. den Winterschlaf fördernde Wirkung (15).

Verwendung

Indikationen:

Für die stationäre Anwendung bei Opiatabhängigen:

Lebensbedrohende Zustände im Opiatenentzug, etwa mit zerebralen Krampfanfällen, was extrem selten ist.

Opiat-Entzug bei schweren und konsumierenden Erkrankungen wie progredienter schwerer Lungentuberkulose, Herz-Kreislauf-Dekompensation, gewissen postoperativen Zuständen, Aids.

Schwere, nicht durch Opiatentzug bedingte Schmerzzustände, jedoch nur mit größter Vorsicht wegen des im Körper noch vorhandenen Heroins.

Eine weitere Indikation zur Erhaltungsdosis mit Methadon ist die heroinabhängige Schwangere nach dem fünften Schwangerschaftsmonat, um sie mit Methadon-Deckung in 10 bis maximal 21 Tagen zu entziehen; ab dem sechsten Monat sollte dann zum Schutze der Frucht für den Rest der Schwangerschaft eine niedrigere Polamidon-Erhaltungsdosis appliziert werden. Nach der Geburt kann die Mutter abrupt entzogen werden, das Neugeborene muß ausschleichend entzogen werden (12, 15).

Methadon-Maintenance-Programm (MMP) (1, 6, 10, 11, 13, 14, 19):

Pro-Argumente:

Eine Verminderung der Belastung der Gesellschaft bzw. Gemeinde von den Folgen der Sekundärkriminalität tritt - wenigstens vorübergehend - ein. Eine teilweise oder totale Entbindung vom Zwang zur Beschaffungskriminalität kann theoretisch erreicht werden. Die Möglichkeit zur sozialen (Wieder-) Eingliederung wird geboten.

Die Teilnahme an einem psychosozialen Entwöhnungsprogramm wird im Prinzip ermöglicht.

Die Entfernung des abhängigen Fixers aus der Szene kann die Wegnahme einer Infektionsquelle der Sucht für andere bedeuten. Durch orale Applikation des Suchtgiftes werden die Gefahren unsteriler oder durch Streckmittel gefährlicher Injektionen von Szene-Heroin vermieden.

Methadon blockiert, wenn auch nur teilweise, die euphorisierende Heroin-Wirkung und den Heroin-Hunger.

Contra-Argumente:

Heroin wird durch ein anderes Suchtmittel der Opiat-Gruppe durch DL-Methadon (USA) bzw. L-Methadon (Polamidon^(R)/BRD, mit doppelter Wirksamkeit pro Gewichtseinheit) ersetzt. Die Abhängigkeit bleibt unverändert bestehen.

Die Vergabe eines Suchtmittels zur Substitution von Staatswegen in Erhaltungsprogrammen erweckt den Eindruck der Unheilbarkeit und den Anspruch einer Dauerversorgung, bis hin zu einer spezifischen Form des Fröhrentnertums.

Der Eindruck bzw. die Überzeugung des Abhängigen von der Droge als "chemischen Heilsbringer" bleibt erhalten.

In der Öffentlichkeit kann der Eindruck entstehen, als könnten mit Hilfe eines Pharmakons soziale Probleme gelöst oder sogar die Lebensbewältigung erleichtert werden.

Durch diese Einflüsse wird die Motivation des Abhängigen zur Drogenfreiheit und zur Teilnahme an einem drogenfreien Entwöhnungsprogramm vermindert, meistens verhindert.

Die Attraktivität drogenfreier Entwöhnungsprogramme wird für alle Opiatabhängigen in der Szene durch das freie Angebot eines Opiates im Rahmen eines Erhaltungsprogrammes unterhöhlt. Nicht nur Therapeuten, sondern gerade auch Ex-user sind daher die ärgsten Gegner der MMP; sie empfinden sie als ein billiges Mittel des Establishments, die Sozietät zu schützen, ohne den Abhängigen von seiner Sucht zu befreien.

Die erhoffte Entkriminalisierung der an Beschaffungskriminalität gewöhnten Abhängigen ist nicht immer und oft nicht auf Dauer zu erzielen. Die Fortsetzung kriminellen Verhaltens verstärkt die Gegeneinstellung des Abhängigen gegen drogenfreie Programme.

Nur 10-15 % der Szene-Fixer können ein MMP durchhalten; die Motivation der übrigen zur Therapie ist nun aber erschwert.

Entzugerscheinungen nach Methadon sind in der Regel schwerer und subjektiv unangenehmer (mehr Dysphorie, länger) als nach Heroin; die Entwöhnung (Phase III des MMP) gelingt daher nur sehr selten.

Bei einmaliger Verabfolgung von Methadon pro Tag ist im allgemeinen die 24-Stunden-Deckung nicht gewährleistet. Zur Überbrückung wird daher erneut auf Heroin oder ein Ersatzmittel zurückgegangen. Dieser Mangel ist durch die Benutzung des länger wirksamen Methadol relativ erfolglos auszugleichen versucht worden.

Die Teilblockierung der Rezeptoren durch Methadon vermindert zwar den Heroin-Hunger, wird dennoch versucht, diese Blockierung zu überwinden, so werden größere Dosen Heroin zur Euphorisierung benötigt als zuvor. Dadurch steigt die Gefahr lebensgefährlicher Vergiftungen.

Polytoxikomanie wird über die vorerwähnten Mechanismen durch Ausweichen auf Nicht-Opiate gebahnt, da Heroin in seinen euphorisierenden Eigenschaften teilblockiert ist. "Unreine Urine" werden im MMP bei 80 % und mehr der Teilnehmer beobachtet. Alkoholmißbrauch und Alkoholismus ist daher unter MMP-Teilnehmern erschreckend häufig aus oben zitierten Gründen, zusammen mit der fehlenden suchtabbauenden Therapie.

Methadon erscheint - trotz bester Kontrollen - auf dem Schwarzen Markt. Die Toxizität des Methadons ist beträchtlich (Todesfälle mit 40 mg i.v. und 70 mg DL-Methadon oral wurden beschrieben). Daher führt es zu Vergiftungen und trägt

nach Autopsiebefunden zu zahlreichen Todesfällen von Fixern bei.

Methadon gehört zu den Mitteln, die in ihrer Wirkung andere Mittel verstärken oder von ihnen verstärkt werden. Dadurch entstehen im MMP nicht zu kontrollierende zusätzliche Gefahren. Methadon erzeugt eine Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und der Sicherheit am Arbeitsplatz. Selbst in einem geordnet geführten MMP sind Folgen nicht auszuschließen.

Erhebliche körperliche und seelische Nebenwirkungen der Methadongabe in Methadonerhaltungsprogrammen (z. B. Depressionen, sexuelle Störungen). Durch die Dämmwirkung des Präparates ist der Methadon-Patient nicht in der Lage, sein Sexualverhalten der Aidsgefahr anzupassen.

Methadon-Erhaltungsprogramme - selbst ohne begleitende Maßnahmen - haben sich rein ökonomisch gesehen als nicht oder nicht wesentlich billiger als drogenfreie Entwöhnungsprogramme erwiesen. Die Einführung von MMP in der Bundesrepublik würde (wie in den Niederlanden) zahlreiche Heroinabhängige aus anderen Ländern anziehen.

Die sozialen Entfaltungsmöglichkeiten sind im MMP durch die unerläßliche damit verbundene Begrenzung der Freizügigkeit wegen wenigstens einmal täglicher persönlicher Abholung der Erhaltungsdosis erheblich eingeschränkt.

Zweifellos ist es möglich, innerhalb eines gut geführten MMP einen Teil der Gegenargumente abzufangen. Jedoch hat sich nach deutschen Erfahrungen gezeigt, daß die erreichten Therapieeffekte nicht langfristig über das Ende des Programms hinaus erhalten bleiben.

Die Teilnehmer am MMP sind gegenüber den Szene-Fixern die besser zur Resozialisierung motivierten Abhängigen. Gerade sie sind nun aber kaum mehr geeignet für die Therapie mit zuverlässigen Opiat-Blockern ohne eigenes Suchtpotential wie Naltrexon.

Zunahme der Immunschwäche bei Aids.

Schlußfolgerungen:

Nur wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind ist eine Polamidongabe indiziert:

- Mindestens 10jährige nachgewiesene alleinige Morphinabhängigkeit,
mindestens drei gescheiterte Langzeit-Therapien zu je sechs Monaten Dauer,
mindestens zwei Haftstrafen wegen BTMVV-Verstößen,
kein erlernter und ausgeübter Beruf,
kein Bezug zu Familienangehörigen in den letzten drei Jahren,
kein fester Kontakt zu Therapieeinrichtungen,
Meldung beim Gesundheitsamt zur Registrierung, um eine Mehrfachausgabe zu verhindern.
- Eine tägliche Dosis von morgens 0,5 mg Polamidon wird nach Vorzeigen des Personalausweises in der Praxis vor Augen des Arztes eingenommen.
- Falls bei den Drogenfreiheitskontrollen andere Drogen außer Polamidon wie z. B. Alkohol, Morphin, Kodein, Haschisch oder Schlafmittel gefunden werden, wird die Polamidongabe sofort abgebrochen.
- Monatlich mindestens zwei schriftlich bestätigte Therapiegespräche in einer Therapieeinrichtung nach freier Wahl.
Andernfalls Abbruch der Polamidongabe.

Mißbrauch:

Methadon wird als Heroinersatz gespritzt.

Vorkommen

L-Polamidon (R) Hoechst Injektionslösung, Hoechst,

L-Polamidon (R) Hoechst Tropfen, Hoechst.

Folgende Opioide unterscheiden sich von Methadon nur durch ihre kürzere Halbwertszeit:

Dilaudid (R), Dolantin (R), Fortral (R), MST 10 (R), Psyquil (R), Scopchedal (R) und Temgesic (R).

Stoffwechselverhalten

Nach Resorption und Verteilung auf dem Blutwege tritt zunächst eine temporäre Anreicherung von Methadon in Leber, Lungen, Nieren und Milz ein. Blut, Herz und Skelettmuskel zeigen wesentlich niedrigere Spiegel. Methadon wird verhältnismäßig fest an Gewebseiweiß gebunden. Es besitzt eine doppelt so große Bindungskapazität für menschliches Eiweiß, insbesondere an Lipoproteine als Morphin und wird daher zumindest vorübergehend länger als dieses an Plasmaeiweiß fixiert. Diese Eigenschaften erklären die zeitlich länger bestehenden pharmakologischen Wirkungseffekte dieser Substanz (Verweildauer von Methadon im Körper beträgt ca. 20 Stunden) gegenüber Morphin, u. a. die langanhaltende Miosis und weitgehende Kompensation des Abstinenzsyndroms nach Morphinmißbrauch.

Es gibt drei verschiedene Wege der Metabolisierung von Methadon:

N-Demethylierung mit nachfolgender Hydroxylierung des Phenylrestes,
Enzymatische Reduktion,
Oxydation der Seitenketten.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich im Stuhl, etwa 10 % mit dem Urin und der Galle; oberhalb 55 mg/die kehrt sich der Exkretionsweg um und es werden mehr reines Methadon und seine Metaboliten im Urin ausgeschieden, bei 160 mg/die bis zu 60 %. Auch findet man relativ große Mengen im sauer ausgeschiedenen Urin.

Wirkungscharakter

Der Wirkungsmechanismus der Opiode ist bei "Opium" beschrieben.

Eine Blockierung der Opiatrezeptoren kann durch eine einmalige Gabe von Methadon pro Tag aufrechterhalten werden, wenn die Dosis genügend hoch ist (20), (60-100 mg Methadon oral, 30-50 mg L-Polamidon oral).

Eine zusätzliche Zufuhr eines anderen Opiates (z. B. Diamorphin) kann dann keine Effekte mehr auslösen, wenn die Rezeptoren über die gesamte Zeit zwischen den Dosierungsintervallen vollständig durch Methadon besetzt sind (9, 16).

Toxizität

Letaldosis: von 100-1000 mg.

Schwere Intoxikationen können bereits ab 40-60 mg oral auftreten.

Opiatsüchtige vertragen oft wesentlich höhere Mengen, bei Zerebralsklerotikern können auch niedrigere Dosen zu Todesfällen führen, besonders gefährdet sind Kombinationsvergiftungen von Opiaten mit Scopolamin (7, 17).

Symptome, klinische Befunde

Bei leichten Intoxikationen:

Müdigkeit, Bradykardie.

In schweren Fällen:

Schock, cardiale und cerebrälè Giftwirkung, Lungenödem, Myoglobinurie und evtl. akutes Nierenversagen, möglicherweise sekundär (es kann über Muskelzerstörungen-Drucknekrosen zur Myoglobinanhäufung im Serum und dann in den Nieren kommen).

Bei chronischem Gebrauch:

Die chronische Opiatvergiftung zeigt sich an der raschen Abstumpfung gegenüber der Droge und dem Verlangen nach ständig höherer Dosierung. Infolge anhaltender Obstipation (Darmverstopfung) und Appetitmangels kommt es zu augenscheinlicher Abmagerung, zu Kräfteverfall und vorzeitiger Alterung. Weitere auffallende Symptome wie Schlafstörungen, Zittern, Gang- und Sprachstörungen, Blutdruckabfall, Bradykardie, ständige Müdigkeit, Miosis, Impotenz, Frösteln, trockene, fahl-graue und gelbliche Haut, Haarausfall, erklären sich aus einer vermutlich durch Mangelernährung bedingten Schädigung des Zentralnervensystems.

Das rasche Einsetzen der körperlichen und seelischen Abhängigkeit ("Morphinismus") steht im Vordergrund. Damit ist durchwegs eine schwere Beeinträchtigung der Gesamtpersönlichkeit verbunden. Für den seelischen Zustand sind Stimmungslabilität und Abflachung des Denkens bei meist erhaltener Intelligenz kennzeichnend. Der Abhängige verliert auch die Fähigkeit, seine Handlungen zu kontrollieren (2, 3, 4, 5, 8).

Entzug

Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, allgemeine motorische Unruhe, Schweißausbrüche, Tränenfluß, Angstgefühle, Kollaps, Unruhe, Schnupfen, Niesanfälle, Gähnen, Gänsehaut, unruhiger Schlaf, Mydriasis während der ersten 24 Stunden, Zuckungen und Spasmen der Muskulatur, Bauchschmerzen, Muskelkrämpfe, Wärme- und Kälteschauer, Anstieg der Körpertemperatur, des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Abstinenzerscheinungen sind auch beim Neugeborenen beobachtet worden. Auch bei Ihnen finden sich eine gesteigerte motorische Aktivität, Zuckungen, Krämpfe, fortwährendes Hungergefühl mit Hände- und Fingerlutschen, Erbrechen, Durchfälle und Hyperthermie.

Eine schwere Dyspnoe mit apnoischen Pausen kann zum Exitus führen. Solche Symptome sind auch durch Morphinantagonisten auslösbar, wenn diese zur Behandlung einer Morphinvergiftung bei abhängigen Personen angewendet werden.

Ohne Behandlung können die meisten Symptome 5-14 Tage andauern. Es scheint noch eine Phase sekundärer oder chronischer Abstinenz aufzutreten, die noch 2-6 Monate andauern kann, mit schrittweise abnehmender Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Muskelschmerzen, ebenso können noch eine Miosis, leichte Erhöhungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur und eine verminderte Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf die stimulierende Wirkung von Kohlendioxid andauern.

Nachweis

Qualitativer Nachweis:

Farbreaktionen nach Fulton (5*),
mikrochemische Kristallfällungsteste (5*),
Pikrolonat Methode (5*),
Methode mit Methylorange als Indikator (5*),
Thermomikromethode (5*),
Papierchromatographie (5*),
Dünnschichtchromatographie (5*),
Gaschromatographie (5*, 18)
Emit,
Ultraviolett-Absorptionsspektrum (5*),
Infrarot-Absorptionsspektrum (5*),
Massenspektrometrie (5*),
Kernresonanz-Spektrometrie (5*),

Quantitativer Nachweis:

Quantitative ultraviolett-analytische Bestimmung (5*),
fluorimetrische Bestimmung (5*),
Gaschromatographie (5*),
Hochdruckflüssigkeitschromatographie (5*).

Therapie

Akut:

Atemwege freihalten, stabile Seitenlage, künstliche Langzeitbeatmung mit Sauerstoff.

Bei Unmöglichkeit einer Langzeitbeatmung wiederholte Injektion i.v., i.m. eines Opiatantagonisten wie Naloxon (Nalcombi^(R)) oder früher mit Levallorfan (Lorfan^(R)). Vorsicht vor schweren Herz-Kreislaufreaktionen (Asystolie) bei Morphinabhängigen. Atemdepression verschwindet wegen der kurzen Halbwertszeit der Antagonisten nur für 30-60 Minuten, dann Eintreten der Ausgangsbefunde.

Hämodialyse bei Nierenversagen.

Chronisch:

Körperlicher und psychischer (Langzeit-)Entzug wie beim chronischen Alkoholismus.

Besonderheiten

In der BRD bis auf einige Forschungsvorhaben als Heroinersatz verboten.

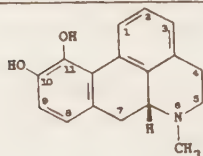
Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Ausschuß "Psychohygienische Fragen" der Bundesärztekammer
Warnung vor Methadon-"Behandlung", Rauschmittelabhängiger
Dtsch Ärztebl 70, 1181, 1973
- 2 Biusman Goos C
Die Methadon-Behandlung in den Niederlanden eine
Zwischenbilanz
Suchtgefahren 31, 109-115, 1985
- 3 Deutscher Bundestag, 10. Wahlperiode
Methadon-Behandlung Drogenabhängiger
Drucksache 10/5307 vom 11.4.1986
- 4 Fachverband Drogen und Rauschmittel e.V.
Methadon
Thesenpapier vom 4. April 1985
- 5 Franke M
Übergeordnete Gesichtspunkte zur Bewertung von Methadon-
Programmen
Suchtgefahren 31, 95-100, 1985
- 6 Friedrichs U
Methadon zwischen "Königsweg" und "Goldenem Schuß"
oder: Eine Rechnung ohne den Fixer
Dtsch Ärztebl 50, 2115-2118, 1987
- 7 Garriott JC, Sturner WQ, Mason MF
Toxicologic findings in six fatalities involving methadone
Clin Tox 6, 163-173, 1973
- 8 Gerchow J, Heinrich K, Janssen PL, Kimbel K-H, Poser W,
Retzlaff I, Täschner K-L, Waldmann H, Wanke K
Ersatzdrogen
Dtsch Ärztebl 5, 176-177, 1988
- 9 Heckmann E
A propos Ersatzdrogen
Suchtgefahren 31, 128-132, 1985
- 10 Janz H-W
Zur Frage der "ärztlichen Begründetheit" ambulanter
Verschreibungen von L-Polamidon zum kontrollierten Heroi-
Entzug
Suchtgefahren 2, 116, 1981

- 11 Keup W
Methadon-Erhaltungsprogramme. Die Verwendbarkeit von
Polamidon für Suchtkranke in Deutschland
Dtsch Ärztebl 70, 1179-1182, 1973
- 12 Keup W
Methadon (Polamidon-)-Verschreibung bei Heroinabhängig-
keit
Suchtgefahren 26, 78-80, 1980
- 13 Krauthan G
Einführung von Methadon-Erhaltungsprogrammen in der
Bundesrepublik Deutschland? Eine kritische Literatur-
arbeit
DHS Inform-Dienst 3/4, 1-20, 1980
- 14 Penners B-M
Exzessive Verschreibung von Drogenersatzmitteln
Münch med Wschr 45, 93-94, 1986
- 15 Schied HW, Heimann H
Ersatzbehandlung von Drogensüchtigen mit Methadon?
Dtsch Ärztebl 41, 2765-2771, 1986
- 16 Schönhöfer PS
Pharmakologische Aspekte der Methadon-Behandlung
Suchtgefahren 31, 101-103, 1985
- 17 Segal JR, Catherman RL
Methadone-a cause of death
J For Sci 19, 64-71, 1974
- 18 Thompson BC, Caplan YH
A gas chromatographic method for the determination of
methadone and its metabolites in biological fluids
and tissues
J Anal Tox 1, 66-69, 1977
- 19 Vernooy RGM, van de Wijngaarts GF
Methadon-Verabreichung und die Lage der Heroinsüchtigen
in den Niederlanden
Kriminologisches Journal Heft 1, 64-79, 1984

1.1.5 Apomorphin

Chemische Formel



Synonyma

(6aR)-5,6,6a,7 Tetrahydro-6-methyl-4H dibenzol [de,g] chinoxalin-10,11-diol

Beschaffenheit

Apomorphin entsteht durch Einwirken anorganischer Säuren auf das Morphinmolekül und besitzt zwei phenolische Hydroxylgruppen am gleichen Benzolkern. Es handelt sich um ein farbloses oder grau-weißes, geruchloses Puder, das sich unter Grün- und Schwarzfärbung der Lösungen sehr leicht oxydiert. Löslich in Wasser (1:50), in Alkohol (1:50); schlecht löslich in Chloroform und Ether (5*).

Verwendung

Indikation:

Als Emetikum und Sedativum bei tobenden Alkoholikern in einer Mischspritze mit Dihydroergotamin (1 mg) tief i.m. (Abbau von aggressiven Verhaltensweisen) (1, 11, 12).

In Ausnahmefällen evtl. auch als Emetikum unmittelbar nach Aufnahme einer tödlichen, oral aufgenommenen Giftmenge in einer Mischspritze mit Dihydroergotamin tief i.m.. Hier muß sich jedoch eine baldige Magenspülung in der Klinik anschließen. Zur Behandlung einer giftbedingten und zusätzlich apomorphinbedingten Schocksymptomatik Anlegen einer Infusion mit Plasmaexpandern (8, 10).

Vorkommen

Präparate u. ä.:

Apomorphin-Woelm^(R) Injektionslösung, Woelm Pharma.

Stoffwechselverhalten

Eine orale Aufnahme von Apomorphin ist nicht sicher wirksam, da die Substanz zum Teil bei Resorption im Darmepithel inaktiviert wird und zum Teil durch Metabolisierung in der Leber (Firstpass-Effekt) unwirksam gemacht wird. Die Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden (4).

Der übliche Applikationsweg ist die subkutane oder intramuskuläre Injektion.

Der Effekt von Apomorphin korreliert (im Tierversuch) mit der zerebralen Konzentration. Maximale zerebrale Konzentrationen findet man nach 10 bis 20 Minuten. Dann erfolgt ein rascher Konzentrationsabfall. Nach ca. 1 Stunde sind nur noch geringste Dosen intrazerebral nachweisbar.

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber durch Glukuronidierung. Ein Teil der Substanz kann auch durch die Catecholamin-o-Methyltransferase (COMT) im synaptischen Spalt direkt abgebaut werden (7).

Wirkungscharakter

In großen Dosen wirkt Apomorphin zentral erregend, euphorisierend. In kleinen Dosen reizt es nur die Trigger-Zone der medulla oblongata, von wo aus dann das Brechzentrum aktiviert wird. Spritzt man 5-10 mg subkutan, tritt nach einer kurzen Nausea im Laufe weniger Minuten das Erbrechen ein (3).

Apomorphin hat einen zentralnervösen, dopaminergen Wirkungsmechanismus. Das bedeutet, es beeinflusst die Steuerung der Muskelbewegungen von mentalen Funktionen und übt eine hemmende Funktion auf endokrine Zentren aus.

Die Substanz ist gleichzeitig ein Opiatabkömmling und hat sowohl agonistische Wirkungen zum Morphin (u. a. Übelkeit, Erbrechen, respiratorische Störungen) als auch antagonistische Effekte (u. a. Katecholamin-Synthese im Gehirn) (2, 5, 6).

Entsprechend seinen Wirkungsmechanismus können Apomorphin-Effekte durch Dopamin-Antagonisten (Neuroleptika, Metoclopramid) aufgehoben werden. Die opiatähnlichen Wirkungen werden durch Naloxon antagonisiert (9).

Der emetische Effekt kann durch Zerstörung der sogenannten Chemorezeptor-Triggerzone z. B. durch Neuroleptika blockiert werden. Apomorphin ruft eine aronsal-reaction im EEG hervor. Motorische Stereotypien treten als Folge einer dopaminerg wirksamen Substanz auf. Ausgeprägter hypotensiver Effekt, der tierexperimentell Vasodilatation an Arteria renalis und Arteria mesenterica nachgewiesen wurde und ebenfalls als dopaminerge Stimulation interpretiert wurde. Eine periphere Vasodilatation an Haut und Muskulatur bei Menschen wurde beobachtet. Bei Versuchen an gesunden Studenten waren trotz kontinuierlicher Registrierung verschiedener Kreislauffunktionen abrupte hypotensive Krisen so wenig vorhersehbar, daß die Versuche abgebrochen werden mußten.

Apomorphin führt zu Provokation von Übelkeit und Erbrechen. Gleichzeitig kommt es aber auch zu deutlicher Blutdrucksenkung und Kollapsneigung sowie Bradykardie. Anstiege der Körpertemperatur und des Blutzuckers sind möglich. Klinisch wurde im Anschluß an die Injektion bei Alkoholintoxikationen mehrmals ein hypoglykämischer Schock beobachtet. Zentralnervöse Übererregbarkeit kann auftreten.

Toxizität

Bei Überdosierung kann das charakteristische Vergiftungsbild für Apomorphin, nämlich Schreckhaftigkeit, Bewegungsdrang, Stolpern, Zusammensinken, unkoordinierte Bewegungen beobachtet werden. Außerdem deutliche Kreilaufwirkung, wie Blutdrucksenkung, Kollapsneigung und Bradykardie.

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

unaufhörliches Erbrechen, Mydriasis, Bradykardie, Hypoglykämie, Hypotonie, Schock, Cheyne-Stokes-Atmung, Krämpfe, Erregungszustände bis zum Koma, Euphorie, Ruhelosigkeit (1*).

Bei chronischem Mißbrauch:

Obstipation, Marasmus, Impotenz, Amenorrhoe (1*).

Es kommt zu einem extremen Tonusverlust des Parasympathicus mit:

Blutdruckabfall und Bradykardie, penetranter Schlafstörung, ständiger Müdigkeit, Miosis, Gewichtsverlust bis zur Kachexie, Inappetenz, Obstipation, Impotenz, Frösteln, Zittern, Ataxie, undeutliche Sprache, trockene fahl-graue und gelbliche Haut, Haarausfall.

Auf psychischem Gebiet kommt es zu:

Leistungsabfall, Affektlabilität, Stimmungsschwankungen, Antriebserlahmung.

Entzug

Verlangen nach Drogen, Ängstlichkeit, Rastlosigkeit, Gähnen, laufende Nase, Tränenfluß, Niesen, Schwitzen, Juckreiz, Mydriasis, Gänsehaut, Muskelzuckungen, heiße und kalte Schauer, Unruhe, Knochen- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit, Hypertonie, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Schlaflosigkeit, Übelkeit, fiebriges Aussehen, Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Erbrechen, Schock, Hyperglykämie, spontane Ejakulation oder Orgasmus, evtl. Tod durch Kreislaufversagen.

Nachweis

Dünnschichtchromatographie,
Gaschromatographie.

Therapie

Abruptes Absetzen, keine medikamentöse Therapie nötig.
Verhaltenstherapie (Ablenken, neue Ziele setzen, Arbeit, Rückfallprophylaxe).

Lebenslang Vermeiden aller psychotropen Substanzen.

Besonderheiten

Mit Ausnahme einer Gabe beim tobenden Alkoholiker in einer Mischspritze mit Dihydroergotamin tief i.m. gilt das medikamentöse Erbrechen mittels Apomorphin wegen seiner breiten Gefahrenpalette und seiner geringen Effizienz bei Medikamentenvergiftungen (Magen wird vorher nicht ausreichend gefüllt, Adsorbens Kohle kann erst sehr viel später gegeben

werden) heute als obsolet. Der mögliche Volumenmangelschock trotz gleichzeitiger Gabe eines Kreislaufmittels und der anschließende Morphinschlaf können die ursprüngliche Vergiftungssymptomatik verschleiern. Apomorphin wurde auch zur Bekämpfung von Suchtphänomenen in sog. "subemetischer" Dosis (unter 1 mg) angewendet. Aber auch in dieser Dosierung kommt es zu erheblichen Nebenwirkungen: Schwindelgefühl, Schwächeanfälle, Schläfrigkeit, Hypotonie, Bradykardie, Verzögerung der Magenentleerung.

Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist ein Einsatz in der Therapie nicht erfolgt.

Alte Ampullen sind wirkungslos!

Literatur

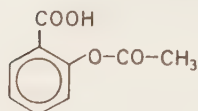
- 1 Bartels O
Moderne Möglichkeiten der Entgiftung
Dtsch Ärztebl 75, 1487, 1978
- 2 Beil HW, Trojan A
Erste Ergebnisse der ambulanten Apomorphinbehandlung
bei 123 Suchtkranken
Ther Wo 25, 2195, 1975
- 3 Brinkmann R, Stian F
Apomorphin im biochemischen Konzept des Parkinson-Tremors
Nervenarzt 45, 474-476, 1974
- 4 Colpaert FC, Vanbever WFM, Laysen JEMF
Apomorphine: Chemistry, Pharmacology, Biochemistry
Rev Neurobiol 19, 225, 1970
- 5 Dent JY
Apomorphine treatment of addiction, some recent developments
Brit J Addict
- 6 Hedri A
Apomorphin bei der Opiat-Entziehungskur
Med Praxis 61, 488-489, 1972
- 7 Kaul PN, Brochmann-Hannsen E, Leon Way E
Biological Disposition of Apomorphine II
J Pharm Sci 50, 244, 1961

- 8 Klingebiel H
Apomorphin
Notfallmed 10, 1763-1768, 1984
- 9 Melzacka M, Wiszniowska G, Daniel W, Vetulani J
Behavioural Effects and Cerebral Pharmacokinetics of
Apomorphine in the Rat
J Pharmacol Pharm 31, 309, 1979
- 10 Mestralkt A, Lang A
Indikations, techniques and results of Apomorphine used
in psychiatric Alcoholic Intoxication
Res Med 2, 84-88, 1959
- 11 De Morsier G, Feldmann H
Die biologische Behandlung des Alkoholismus mit Apo-
morphin
Dtsch Med Wschr 76, 22-24, 1951
- 12 Schlatter FKE, Feldmann H
Treatment of Alcoholism with Dent's Oral Apomorphine
Method
Quart J Stud Ak 33, 430-436, 1972

1.2 Analgetika, andere

1.2.1 Acetylsalicylsäure

Chemische Formel



Synonyma

Acidum acetylosalicylicum

Beschaffenheit

Es handelt sich um farb- und geruchlose Nadeln oder Blättchen von säuerlichem Geschmack; Acetylsalicylsäure ist schwer löslich in Wasser, löslich in Diethylether und Chloroform und leicht löslich in 96 %igem Alkohol.

Molekülmasse (MM): 180,2. (5*).

Verwendung

Acetylsalicylsäure wirkt fiebersenkend, entzündungshemmend und analgetisch.

Therapeutische Anwendung:

Indikationen: Als Analgetikum bei nicht zu intensiven Schmerzen (z. B. bei Kopfschmerzen, arthritischen, neuralgischen, myalgischen und menorrhoeischen Schmerzen). Als Antiphlogistikum bei akutem rheumatischem Fieber (2, 3).

Als Thrombozytenaggregationshemmer bei Gefäßerkrankheiten, koronaren Herzerkrankungen und bei Prophylaxe des Herzinfarktes (3*).

Mißbrauch:

In hohen Dosen bewirkt Acetylsalicylsäure einen Rauschzustand mit Gefahr der psychischen Gewöhnung.

Vorkommen

Acetylin^(R) Tabletten, Heyn,
Alka-Seltzer^(R) Brausetabletten, Bayer,
Apernyl Styli^(R), Bayer,

Aspalox^(R) Tabletten, Rorer,
Aspirin^(R) unior Tabletten, Bayer,
Aspirin^(R) Tabletten, Bayer,
Aspro^(R) 500 Brausetabletten, Nicholas,
Aspro^(R) Tabletten, Nicholas,
Ass 500 Dolormin^(R) Tabletten, Engelhard,
Ass Dura^(R) Tabletten, Durachemie,
Ass-ratiopharm^(R) Tabletten, ratiopharm,
Ass-Woelm^(R) Tabletten, Woelm Pharma,
Canocyl^(R) Pulver, Kanoldt,
Colfarit^(R) Tabletten, Bayer,
Contradol^(R) Fondant-Pastillen, Merz & Co,
Contrheuma^(R) retard Tabletten, Spitzner,
Deskoral N^(R) überzogene Tabletten, Melnsin,
Godamed^(R) Tabletten, Pfleger,
monobeltin^(R) Filmtabletten, Sanol Pharma-Schwarz,
Solpyron^(R) Tabletten, Beecham-Wülfig
Spiramon^(R) Kapseln, Robugen,
Temagin^(R) ASS 600 Tabletten, Beiersdorf,
Trineral^(R) Tabletten, Beiersdorf.

Stoffwechselverhalten

Acetylsalicylsäure wird nach oraler Gabe z. T. aus dem Magen, hauptsächlich aber aus dem Dünndarm gut und schnell resorbiert (nach rektaler Applikation erfolgt die Resorption langsamer und weniger zuverlässig); der maximale Plasmaspiegel wird bei einmaliger oraler Einnahme nach etwa 30 Minuten erreicht (3*). Acetylsalicylsäure verteilt sich in fast alle Körpergewebe und kann in der Synovialflüssigkeit, im Liquor, im Speichel, in der Muttermilch sowie in der Peritonealflüssigkeit nachgewiesen werden. Die Placentabarriere wird von Acetylsalicylsäure vollständig, die Blut-Hirn-Schranke nur langsam passiert. Die Plasmaproteinbindung beträgt unter therapeutischer Dosierung 50 % (1).

Acetylsalicylsäure wird teilweise schon bei der Passage der Mucosa, des Magen-Darm-Traktes und teils nach der Resorption in Leber, Plasma und Erythrozyten durch Esterasen hydrolytisch zu Salicylsäure gespalten (4*), aus der wiederum durch Biotransformation folgende Ausscheidungsprodukte entstehen: Salicylsäure, o-Hydroxybenzylglukuronid, o-Carboxyphenylglukuronid, Gentisinsäure, Gentisursäure, Dihydro- und Trihydroxyderivate. Sie haben keine Salicylatwirkung mehr und werden vorwiegend über die Niere ausgeschieden. Da die Eliminationsgeschwindigkeit kleiner ist als die Resorptionsgeschwindigkeit, besteht bei der Langzeiteinnahme die Gefahr einer Kumulation (3*, 19).

Wirkungscharakter

Salicylsäure und Acetylsalicylsäure wirken fiebersenkend, entzündungshemmend und analgetisch. Die analgetische Wirkung kommt durch eine Biosynthesehemmung der Prostaglandine und deren Vorstufen in entzündetem und traumatisierten Gewebe zustande (5, 7, 18). Prostaglandine werden erst bei Zellschädigung synthetisiert und ihre Freisetzung ist an eine De-Novo-Biosynthese gebunden. Sie sensibilisieren die Schmerzrezeptoren gegenüber einer Reizung durch Schmerzmediatoren, die bei einer Gewebeschädigung freigesetzt werden (3*, 13).

Acetylsalicylsäure bewirkt eine Senkung der pathologisch erhöhten Temperatur über eine verstärkte Wärmeabgabe (Dilatation peripherer Gefäße, erhöhte Schweißsekretion). Die antiphlogistische Wirkung ist an das Vorhandensein freier Salicylat-Anionen gebunden und beruht vor allem auf der Normalisierung der durch die Entzündung erhöhten Kapillarpermeabilität.

Bei Einnahme von Acetylsalicylsäure verlängert sich die Blutungszeit; man nimmt an, daß die Thrombozytenaggressionshemmung auf einer Hemmung der Prostaglandin-Synthese und auch auf der Acetylierung der Plättchen-Oxygenase beruht (4, 12).

Dyspepsien, Übelkeit, Erbrechen, Magenschleimhautschäden, erosive Gastritis (Acetylsalicylsäure besitzt eine lokal schleimhautreizende Wirkung), Salicylathepatiden und Nephropathien, die bis zur irreversiblen Niereninsuffizienz fortschreiten können, sind eventuelle Folgen von der Salicylateinnahme. Auf das Zentralnervensystem (ZNS) wirken sie in hohen Dosen toxisch. Auf eine Phase der ZNS-Stimulation (Hyperventilation, Verwirrtheit, Agitation, Delir, Psychosen, selten Krämpfe) kann bei schweren Verlaufsformen eine zentralnervöse Depression folgen (Bewußtseinsstrübung, Koma): In höherer Dosierung (ab 2 g) hat Acetylsalicylsäure eine rauscherzeugende Wirkung und wird von Jugendlichen als Rauschdroge mißbraucht; es kann eine psychische Abhängigkeit entstehen. (Ein Fall: 40 Tabletten Aspirin/Tag).

Acetylsalicylsäure erhöht die perinatale Mortalität der Un- bzw. Neugeborenen, wenn die Substanz über längere Zeit von der Graviden regelmäßig eingenommen wird. Beim Feten können Blutungen im Magen-Darm-Bereich entstehen, es kann zum vorzeitigen Verschuß des Ductus arteriosus kommen. Der Geburtstermin kann hinausgezögert werden.

Toxizität

Letale Dosis (LD) bei Erwachsenen: 10-40 g nach oraler Einnahme (6)

Letaldosen für Kinder: 0,4-0,5 g/kg KG

LD₅₀ (oral) bei Ratten: 1,5-2 g/kg

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Hyperventilation, Beeinträchtigung von Hören und Sehen (7), Nausea, Erbrechen, Magenschmerzen, Verwirrheitszustände, Schwindel, Ohrensausen; bei hohen Dosen (mehr als 400 g/ml) zusätzlich: Delirien, Tremor, Atemnot, Hyperthermie, Somnolenz, Exsikkose, Kollaps, Koma, Konvulsionen, Albuminurie, Hämaturie, akutes Nierenversagen (10).

Bei chronischem Mißbrauch:

Nephrotoxische Wirkung, "Toxische Hepatitis" mit Nekrose und Verfettung der Leberzellen (8, 11), Blutdyskrasien, Neutropenie mit Aplasie der Neutrophilen im Knochenmark und der Neigung zu Infekten (10*), Gastritis, gastrointestinale Blutungen (15, 17), Anämien, Ulzerationen im Magen und Duodenum, Bronchospasmen ("Aspirin-Asthma"); psychische Abhängigkeit.

Nachweis

Qualitative Bestimmung:

Eisen(III)-chlorid-Reaktion (5*),

Zusatz von Trinders Reagens (5*),

Mc Nallyscher Nachweis (5*),

Schnellnachweis mit Phenistix-Teststreifen "Merck" (10*),

Thermomikromethode (10*),

Ultraviolett-Absorptionsspektrum (10*),

Infrarot-Absorptionsspektrum (10*),

Papierchromatographie (5*),

Dünnschichtchromatographie (5*),

Gaschromatographie (10*).

Quantitative Bestimmung:

Fluorometrische Methode (10*),

Spektrophotometrische Methode (10*),

Spektrophotometrische oder kolorimetrische Bestimmung der Acetylsalicylsäure als Salicylsäure nach Trinder (10*),

Gaschromatographie (10*).

Schnelltest: Nitur-Teststreifen färbt sich (9).

Therapie

Abruptes Absetzen,

bei (Entzugs-)Schmerzen: Metamizol,

Verhaltenstherapie des süchtigen Verhaltens.

Besonderheiten

Gefährliche Kombinationen:

Barbiturate und Salicylat- Salicylatwirkung steigt,

Sulfonamid und Salicylat- Toxizitätssteigerung,
Cumarin-Antikoagulantien und Salicylat- die gerinnungs-
hemmende Wirkung des Cumarin nimmt zu,
Digitalis und Salicylat- das aus der Eiweißbindung frei-
werdende Digitalis verursacht Intoxikation,
relativ häufig Auftreten von allergischen Reaktionen (4)!

Literatur

- 1 Alvan G, Bergman U, Gustafsson LL
High unbound fraction of salicylate in plasma during in-
toxication
Brit J Clin Pharm 11, 625-626, 1981
- 2 Aspirin Myocardial Infarction Study 1980. Research Group
A randomized controlled trial of aspirin in persons recovered
from myocardial infarction
J A M A 243, 661-669, 1980
- 3 Beaver WT
Mild analgesics: a review of their clinical pharmacology
Amer J Sci 250, 577-599, 1965
- 4 Davies DW, Steward DJ
Unexpected excessive bleeding during operation: Role of
acetylsalicyl acid
Can Anaesth Soc J 24, 452, 1977
- 5 Ferreira SH, Moucada S, Vane JR
Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from
the spleen
Nature (New Biol) 231, 237-239, 1971
- 6 Ferguson RK, Boutros AR
Death following self-poisoning with aspirin
J A M A 213, 1186-1188, 1970
- 7 Fink M, Irwin P
Central nervous effects of aspirin
Clin Pharmacol Ther 32, 362-365, 1982
- 8 Fong WL, Wong PO, Rosenthal HL
Aspirin hepatotoxicity: A case Report
Drug Intell clin Pharmacol 11, 750, 1977
- 9 Goehl TJ, DeWoody CT, Sundaresan GM
Sublimation losses of salicylic acid from plasma during
analysis
Clin Chem 27, 776, 1981

- 10 Hill JB
Salicylate intoxication
New England J Med 228, 1110, 1973
- 11 Klinkel GK, Korth G, Lorenz K
Salicylatbedingte toxische Hepatosen bei Kindern
Dtsch Gesundh Wes 32, 1642, 1977
- 12 Lewis RB, Schulman JD
Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of
prostaglandin synthesis on the duration of human
gestation and labour
Lancet 2, 1159-1161, 1973
- 13 Moncada S, Vane JR
Mode of action of aspirin-like drugs
Adv Intern Med 24, 1-22, 1979
- 14 Morva L, Kiss G
Lebensgefährliche Arzneimittelintoxikationen vermeiden
Notfallmedizin 13, 782-791, 1987
- 15 Rutlin E, Berstad A, Refsum N
Gastric mucosal damage caused by plain and microencapsu-
lated acetylsalicylic acid tablets in healthy subjects
A Gastrocamera study
Scand J Gastroent 12, 1989, 1977
- 16 Smith JB, Willis AL
Aspirin selectively inhibits prostaglandin production
in human platelets
Nature (New Biol) 231, 232-235, 1971
- 17 Tanaka M, Uchiyama M, Ikeda S
Duodenal mucosal damage associated with chronic use of
anti-inflammazory drugs
Endoscopy 9, 136, 1977
- 18 Vane JR
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism
of action for aspirin-like drugs
Nature (New Biol) 231, 232-235, 1971
- 19 Wilson JT, Howell RL, Holladay GMW, Brilis GM, Chrastil J,
Watson JT, Taber DV
Gentisuric acid; metabolic formation in animals and
identification as a metabolite of aspirin in man
Clin Pharmacol Ther 23, 635-643, 1978

2 Schlafmittel-Typ

Definition:

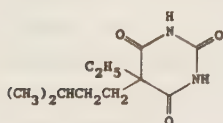
Psychische Abhängigkeit unterschiedlicher Stärke.

Eindeutiges Entstehen einer körperlichen Abhängigkeit, wenn diese auch gewöhnlich erst festgestellt werden kann, wenn der Verbrauch erheblich über dem therapeutischen Bedarf oder gesellschaftlich akzeptierten Mengen liegt. Liegt die aufgenommene Menge unterhalb eines kritischen Punktes, tritt ein selbstbegrenztes Abstinenzsyndrom auf. Bei den Barbituraten können die Abstinenzerscheinungen nicht nur durch barbituratähnliche Stoffe, sondern auch , zumindest teilweise, durch Alkohol unterdrückt werden.

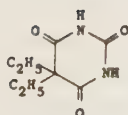
Das Auftreten von Toleranz ist unregelmäßig und unvollständig, so daß, abhängig vom pharmakodynamischen Effekt der Drogen, Verhaltensstörungen bemerkenswert lange anhalten. Es gibt eine gewisse, aber unvollständige Kreuztoleranz zwischen Alkohol und Barbituraten (12*).

2.1 Barbiturate

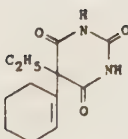
Chemische Formel



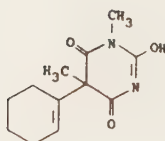
Amobarbital



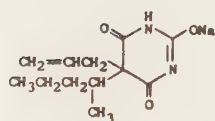
Barbital



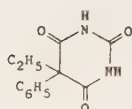
Cyclobarbital



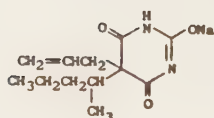
Hexobarbital



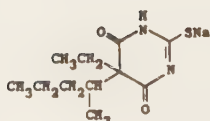
Pentobarbital



Phenobarbital



Secobarbital



Thiopental

Synonyma

Amobarbital: 5-Ethyl-5-isopenthyllbarbitursäure,
Barbital: 5,5-Diethylbarbitursäure,
Cyclobarbital: 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure,
Hexobarbital: 5-(1-Cyclohexenyl)-1,5-dimethylbarbitursäure,
Pentobarbital: 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure,
Phenobarbital: 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure,
Secobarbital: 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure,
Thiopental: 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbitursäure.

Im Drogenjargon werden folgende Ausdrücke benutzt:

Blue heavens, downers, downs, goofballs, peanuts, phennies, sleepers, yellow Jackets.

Beschaffenheit

Barbiturate sind Diureide, Derivate der Barbitursäure, die durch Kondensation von Harnstoff mit Malonsäure entsteht. Man unterscheidet ultralang wirkende Barbiturate, lang, mittellang und kurzwirkende Barbiturate. Als schwache Säuren bilden sie mit starken Basen (z. B. NaOH) wasserlösliche Salze; die wässrigen Lösungen reagieren stark alkalisch (pH-Wert mehr als 11). In Abhängigkeit von der chemischen Konstitution ist die nicht ionisierte Form der verschiedenen Derivate unterschiedlich lipophil. Einführung eines aromatischen Restes bei C-5 (Phenobarbital), Verlängerung und Verzweigung eines aliphatischen Restes (Pentobarbital), Einführung stärker gesättigter Aromate und/oder N-Methylierung (Hexobarbital) erhöhen den Grad der Lipidlöslichkeit. Durch Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel bei C-2 (Thiopental) wird die Lipophilie noch weiter gesteigert (4*).

Plasmaproteinbindung: 30-66 %

Pk-Wert: 7,85-7,96.

Verwendung

Barbiturate finden therapeutisch Verwendung, je nach Dosierung, als Sedativa, Hypotika oder injizierbare Narkotika; auch als funktionelle Antagonisten bei Vergiftungen mit konvulsiv wirkenden Stoffen, nach Überdosierung von Lokalanästhetika und als Antiepileptika werden sie angewendet (4*, 2, 7).

Bei Mißbrauch werden Barbiturate oral oder als Suppositorien eingenommen, i.v. oder i.m. injiziert oder mit Tabak geraucht (Jugendliche) (13).

Vorkommen

Präparate u. a.:

Hypno-Tablinen^(R), Beiersdorf-Tablinen,
Luminal^(R) Tabletten, Ampullen, Bayer,
Luminaletten^(R), Bayer,
Medinox^(R) Kapseln, M Tabletten, Pfleger,
Medomin^(R) Tabletten, Geigy,
Noctal^(R) Tabletten, Dragees, UCB,
Phanodorm^(R) Tabletten, Bayer,
Praecicalm^(R) Kapseln, Molimin,
Repocal^(R) Tabletten, Desitin,
Seda-Tablinen^(R), Beiersdorf-Tablinen,
Somnifen^(R) Tropfen, Roche,
Speda^(R) Tabletten, Byk Gulden,
Trisomnin^(R) Tabletten, Asche.

Stoffwechselverhalten

Barbiturate werden bereits im Magen (ph-Wert ~ 1) resorbiert, weil sie als schwache organische Säuren zu mehr als 90 % in der nicht ionisierten lipidlöslichen Form vorliegen. Die ionisierte Form ist pharmakologisch unwirksam. Die Verteilung ist abhängig vom Derivat, wobei drei Faktoren bestimmend sind: 1. Die Fettlöslichkeit, 2. Die Proteinbindung (Albumin), 3. Der Grad der Ionisation. Grundsätzlich sind alle Organe betroffen. Besonders ZNS, Fettgewebe, Leber und Niere. Barbiturate passieren die Placentaschranke schnell und gehen in die Muttermilch über. In der Niere verläßt der nicht an Albumin gebundene Anteil der Barbiturate mit dem Ultrafiltrat das Blut (1).

Der Abbau der Barbiturate erfolgt im endoplasmatischen Retikulum, vorwiegend der Leberzelle, über folgende Mechanismen: 1. Oxidierung der Radikale von C-5 (mikrosomale Enzyme), 2. N-Desalkylierung (dann oft noch aktive Metaboliten), 3. Desulfierung, 4. Ringspaltung.

Wirkungscharakter

Die Hauptwirkung der Barbiturate ist eine undifferenzierte Hemmung des ZNS, die als sedative, hypnotische (schlafenzwingende), narkotische und antikonvulsive Wirkung ausgenützt wird. Es ist bisher noch nicht gelungen den Wirkungsmechanismus aufzuklären. Es gibt folgende Hypothesen:

1. Hemmung des oxydativen Abbaus durch Blockade der ATP-Synthetase,
2. Hemmung der Impuls-Leitung an Nervenbahnen,
3. Wirkung an spezifischen Rezeptoren der Synapsen.

Nach wiederholter Zufuhr werden die meisten Barbiturate schneller abgebaut als nach der ersten Gabe. Die Ursache hierfür liegt in einer Aktivitätszunahme der entsprechenden Fermente (Enzyminduktion). Dieser Vorrang führt zu der Barbituratgewöhnung (Toleranzerhöhung, Dosissteigerung bis zum Faktor 10-15 gegenüber der Norm). Der chronische Gebrauch führt zu physischer und psychischer Abhängigkeit, wobei letztere bei kurzwirkenden Barbituraten größer ist als bei langwirkenden. Es tritt eine Toleranz der sedierenden Komponente ein, die Barbiturate wirken nicht mehr sedativ-hypnotisch, sondern erregend (paradoxe Wirkung), wobei die Erregung eine euphorische Komponente enthalten kann. Barbiturat-Abhängige versuchen oft die Symptome der zentralen Dämpfung (Ataxie, Sprachstörung) durch Amphetamine zu kompensieren. Plötzlicher Entzug nach chronischem Gebrauch einer größeren Dosis ist schwerer als ein Opiatenentzug und kann ohne massive Therapie tödlich verlaufen (5, 6, 14).

Barbiturat-Vergiftungen waren bis vor 30 Jahren in zivilisierten Ländern die häufigste Suizidart.

Toxizität

Barbituratblutkonzentration je nach Gewöhnung 50-500 mg/l im Serum.

Abfall pro Woche um ca. ein Viertel.

Letaldosis (LD): ab 3 g per oral (p.o.).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Koma, Atemlähmung, Schock, Hypothermie, Anisokorie (11).

Bei chronischem Gebrauch:

Reizbarkeit, Intelligenzverminderung, Konzentrationsverminderung, Emotionslabilität, Amnesie, Dysarthrie, Depressionen, Suizidalität, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Verwahrlosung (8).

Entzug

Verwaschene Sprache, Reizbarkeit, Jähzorn, Antriebslosigkeit, Unruhe, Angst, Gangstörungen, positiver Romberg, grobschlägiger Tremor, Lidflattern, epileptiformer Krampfanfall, Nystagmus, Diplopie, Akkomodationsstörungen, Strabismus, Schwindel, Ataxie, Dysmetrie, positiver Babinski, Schweißneigung, verminderte Hautreflexe, Psychose mit optischen und akustischen Halluzinationen, Bewußtlosigkeit, Herz-Kreislaufversagen.

Nachweis

Hochdruckflüssigkeitschromatographie,

Gaschromatographie (10),

Dünnschichtchromatographie (5*),

Emit,

TDX.

Therapie

Bei chronischer Einnahme abrupt einsetzen.

Bei Krampfanfällen Vitaltherapie, keine Antiepileptika, da die Anfälle meist singles sind. Nur bei Salven Phenytoin i.v.. Bei Entzugsdelir Sedierung mit Doxepin oral oder i.v., in schweren Fällen vorübergehend auch Clomethiazolininfusion (maximal 5 Tage, mit Atropin; ausschleichend) (12).

Verhaltenstherapie zum Verlernen süchtigen Verhaltens.

Besonderheiten

Nur 15 % der chronisch Abhängigen bekommen im Entzug einen epileptischen Krampfanfall, der meist (in 8 %) einmalig ist, nur in 15 % der Entzugskrämpfe wiederholt sich das Ereignis. Zu oder statt einem Entzugskampf kann ein Entzugs-Delir eintreten. Barbiturate sind nur indiziert in der Narkose-einleitung und Epilepsiebehandlung wegen hohem Abhängigkeitspotential und anderer negativer Eigenschaften gegenüber neueren Wirkprinzipien.

Additive bzw. potenzierende Wirkung von Barbituraten und Alkohol! Gefährliche Kombinationen: Barbiturate und Salicylate- Salicylatwirkung steigt. Barbiturate und Benzodiazepine- Toxizitätssteigerung (9).

Literatur

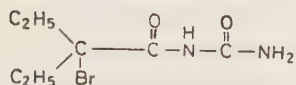
- 1 Amrein R, Eckert M
Zur Pharmakokinetik von Schlafmitteln
Z Allg Med 56, 1163-1171, 1980
- 2 Boffa PS
Prescribing Barbiturates
Br Med J 2, 502, 1975
- 3 Göthert M
Neue pharmakologische Gesichtspunkte zur Klassifizierung und Wirkung von Schlafmitteln
Med Welt 31, 1760-1762, 1980
- 4 Kales A, Kales JD, Bixler EO, Scharf MB
Effectiveness of Hypnotic Drugs with Prolonged Use: Flurazepam and Pentobarbital
Clin Pharmacol Ther 18, 356-363, 1975
- 5 Koch-Weser J, Greenblatt DJ
The Archaic Barbiturate Hypnotics
New England J Med 291, 790, 1974
- 6 Leutner V
Zur Systematik und Pharmakologie der Schlafmittel
Z Allg Med 56, 2460-2467, 1980
- 7 Lund R
Medikamentöse Behandlung von Schlafstörungen
Internist 9, 543-546, 1984

- 8 McCarron MM, Schulze BW, Walburg CB, Thompson WA, Ansari A
Short-Acting Barbiturat Overdosage
J A M A 1, 55-61, 1982
- 9 Morva L, Kiss G
Lebensgefährliche Arzneimittelinteraktionen vermeiden
Notfallmed 13, 782-791, 1987
- 10 Pillai DN, Dilli S
Analysis of barbiturates by gaschromatography
J Chromatog 22, 253-274, 1981
- 11 Schaps DK
Wirkung von Barbituraten auf Myokardstoffwechsel und
Hämodynamik
Fortschr Med 30, 1404-1406, 1983
- 12 Smith DE, Wesson DR
A New Method for Treatment of Barbiturate Dependence
J A M A 213, 294-295, 1970
- 13 Stead AH, Moffat AC
Drug Misuse - The barbiturate problem
J forens Sci 21, 41-53, 1983
- 14 Wieck HH
Umgang mit Barbituraten
Ärztl Praxis 52, 2486-2490, 1977

2.2 Barbiturähnliche Substanzen

2.2.1 Carbromal

Chemische Formel



Synonyma

(2-Ethyl-2-brom-butyryl)-harnstoff,
Bromdiethylacetylharnstoff,
2-Brom-2,2-diethyl-acetylharnstoff,
Bromadalum.

Beschaffenheit

Carbromal gehört in die Gruppe der Monoureide (Bromharnstoffderivate). Eine Aminogruppe ist mit einer Karbonsäure kondensiert, ein Bromatom ist im Molekül enthalten.

Es handelt sich um farblose, in reiner Form geruchlose, schwach bitter schmeckende Kristalle.

Carbromal ist in kaltem Wasser und saurer Lösung schwer löslich, dagegen gut löslich in alkalischer Lösung, heißem Wasser, Ether oder Alkohol.

Molekülmasse (MM): 237,1 (5*).

Verwendung

Therapeutische Anwendung:

Als Sedativum und hypnoticum, als Einschlafmittel bei nervösen Erregungszuständen, besonders bei Herz- und Kreislaufkranken sowie in der Kinderpraxis. Als Beruhigungsmittel bei nervösen, hypertonen und klimakterischen Beschwerden.

Mißbrauch:

Als Suchtmittel (oral, Suppositorien, i.v., i.m.).

Vorkommen

Mirfudorm^(R) Lacktabletten, Merckle.

Stoffwechselverhalten

Carbromal wird in therapeutischen Dosen (1 g entspricht 4,2 mMol) im Magen-Darmkanal in kurzer Zeit resorbiert. In großen Dosen (mehr als 20 mg/kg) tritt eine Resorptionsverzögerung ein durch Tonus-Hemmung der glatten Muskulatur des Magen-Darmkanals. Carbromal verteilt sich gleichmäßig in Serum, Gehirn und Skelettmuskulatur; im Fettgewebe finden sich drei mal höhere Werte. Die maximale Serumkonzentration ist nach 30 Minuten erreicht.

Carbromal und seine Metaboliten weisen eine schwache Plasmaproteinbindung auf (Carbromal 40 %). Neben dem Hauptmetaboliten Bromid werden 2-Brom-2-ethylbuttersäureamid (aktiver Metabolit), 2-Brom-2-ethyl-3-hydroxy-buttersäureamid, 2-Ethylbuturyl-harnstoff und 2-Ethyl-2-hydroxybuttersäure als biologische Transformationsprodukte des Carbromals nachgewiesen (8). Metabolisch abgespaltenes Br^- verteilt sich auf etwa 20-30 % der Körpermasse und wird aus diesen Kompartimenten sehr langsam eliminiert (HWZ ca. 12 Tage). Bromid lagert sich im Kopfhaar ab. Nach Vergiftungen mit Bromureiden läßt sich auch bei völliger Skelettierung das Bromid noch nach längerer Zeit in den Knochen nachweisen (1, 3).

Bei längerer Anwendung kumulieren Bromionen und werden außerdem in ZNS angereichert. Sie verdrängen allmählich die Chlorionen von ihren Wirkorten. Das erklärt die in diesen Fällen häufig zu beobachtenden Symptome eines "Bromismus": Verwirrtheitszustände, Gedächtnisschwund sowie in schweren Fällen Delirium; ferner: Dermatitisen (Akne), Schnupfen, Konjunktivitis, nicht-thromozytopenischer Purpura (4*, 9*).

Die Ausscheidung erfolgt renal, z. T. als anorganisches Bromid, z. T. als halogenfreie organische Säure und zu einem sehr geringen Teil als etherlösliche organische Bromverbindung neutralen Charakters, als unverändertes Carbromal.

Wirkungscharakter

Über den Wirkungsmechanismus der Bromureide fehlen aussagekräftige Untersuchungen. Diskutiert wird eine dämpfende Wirkung auf die retikuläre Formation und den Kortex (9*).

Ureide, auch Metabolite und der Bromanteil wirken hypnotisch-narkotisch. Daneben besteht bei hohen Dosen eine unmittelbare Kardiotoxizität (negativ inotrop).

Nach längerer Anwendung von Carbromal treten Gewöhnung und psychische und körperliche Abhängigkeit auf. Die Wirkung des nach Dosierungsvorschrift eingenommenen Bromureids wird anfangs als angenehm empfunden, läßt jedoch nach wenigen Wochen, spätestens Monaten nach, und ist dann nur noch durch Dosissteigerung zu erhalten. Spätestens zu diesem Zeitpunkt beginnt sich die Einnahme zu verselbstständigen: Die bis dahin vor dem Schlafengehen eingenommenen Medikamente werden nun tagsüber bei beginnenden Unruhezuständen, jeder auch nur als belastend, ungewohnt empfundenen Situation als Beruhigungsmittel eingesetzt. Vor allem wird die Einnahme auch fortgesetzt, wenn die anfängliche, auslösende Situation fortfällt. Nachts werden in benommenem Zustand weitere Tabletten eingenommen ("drug automatism") (6).

Toxizität

Letaldosis (LD): 10-25 g, Kinder 3-11 g (11),
(es wurden bei adäquater Überwachung und Behandlung größere Mengen überlebt).

Eine Abhängigkeit liegt vor, wenn die Bromidkonzentration im Serum über 50 mg/l kumuliert ist.

Vor Einführung der Rezeptpflicht im Jahre 1978 wurden Bromcarbamide als Suizidmittel oft mißbraucht (9, 12).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Koma, Atemlähmung, Schock, Hypothermie, Anisokorie (6, 7).

Bei chronischem Mißbrauch:

Bromismus: Reizbarkeit, Intelligenz-Verminderung, Konzentrationsverminderung, Emotionslabilität, Amnesie, Dysarthrie, Depressionen, Suizidalität, Ataxie (16).

Entzug

Entzugskampf, Entzugsdelir (in 15 % der Fälle), Unruhe, Schweißausbrüche, Schlaflosigkeit.

Die Entziehung dauert länger als bei Mißbrauch anderer Substanzen vom Alkohol-Barbiturat-Typ wegen der langen Eliminationshalbwertszeit des Bromids. Die körperlichen Entzugerscheinungen sind in der Regel nach 4-8 Wochen abgeklungen, die den Entzug begleitenden psychischen Symptome können bis zu einem halben Jahr andauern (15).

Nachweis

Qualitativer Nachweis:

Papierchromatographie,
Dünnschichtchromatographie (17),
Gaschromatographie (13),
Ultraviolett-Absorptionsspektrum,
Infrarot-Absorptionsspektrum (17),
Massenspektrum,
Kernresonanz-Spektrometrie,
Hochdruckflüssigkeitschromatographie (4).

Quantitativer Nachweis:

Kolorimetrisch,
Dünnschichtchromatographisch,
Röntgen: Abdomenübersichtsaufnahme (größere Tablettenmengen konglomerieren im Magen) (4*, 5*, 10, 14), ebenso Sonografie.

Bei positivem Nachweis quantitativer Blutspiegel im Serum (mehr als 50 mg/l Bromid im Serum).

Therapie

Substitution von NaCl: täglich 3x1 Kapsel à 0,5 g (vom Apotheker selbst herzustellen).

Striktes Verbot von Alkohol, Sedativa oder anderen Schlafmitteln wegen der Gefahr des Umsteigens.

Polypragmatische Entwöhnungstherapie wie beim chronischen Alkoholismus mit Schwerpunkt der Schlafstörungen, der Problembewältigung und des Selbstwertgefühls.

Besonderheiten

Seit Unterstellung der bromidhaltigen Schlafmittel unter die Rezeptpflicht wurden Abhängigkeiten eine Seltenheit, da sie rechtzeitig erkannt werden.

Lebenslang keinen Alkohol, keine Benzodiazepine, keine Barbiturate oder ähnliches.

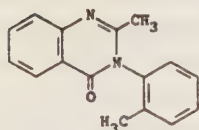
Literatur

- 1 Bösche J, Burger E
Bromidgehalt im Knochen nach Vergiftung mit bromhaltigen Sedativa
Beitr gerichtl Med 32, 185-186, 1974
- 2 Curry AS
A metabolite of carbromal
Nature 188, 58, 1960
- 3 Döring G, Berg S
Der Nachweis von Vergiftungen durch bromhaltige Schlafmittel bei Skelettfunden
Z Rechtsmed 74, 69-74, 1974
- 4 Eichelbaum M, Sonntag B, Unruh G
Determination of monoureides in biological fluids by high-pressure-liquid-chromatography
Arch Tox 41, 187-193, 1978
- 5 Grosse G, Höfer W, Gruska H, Beyer K-H, Kubicki St, Schirop Th
Zur Klinik der schweren Carbromalintoxikation
Klin Wschr 52, 39-49, 1974
- 6 Gruska H, Becker V, Beyer KH
Klinik, Toxikologie und Therapie einer schweren Carbromalvergiftung mit letalem Ausgang
Arch Tox 26, 149-160, 1970

- 7 Gruska H, Beyer KH, Grosse G, Wolbergs E
Klinik und Toxikologie einer mit extrakorporaler
Haemodialyse behandelter Carbromal-Vergiftung mit
letalem Ausgang
Arch Tox 28, 149-158, 1971
- 8 Hauck G
Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten
im Blut, Urin und Gewebe
Arch Tox 23, 272-282, 1968
- 9 Klug E
Chemische Befunde bei Vergiftungen durch Bromharnstoff-
derivate
Beitr gerichtl Med 32, 173-180, 1974
- 10 Mall K
Röntgenuntersuchung des Abdomens bei Schlafmittelver-
giftungen
Med Klin 15, 545-547, 1978
- 11 Mallach HJ, Wirth E
Über tödliche Vergiftungen mit Carbromal und Bromisoval
Med Welt 6, 212, 1973
- 12 Poser W, Poser S, Eickhoff K
Klinische Beobachtungen zum suchtmäßigen Mißbrauch von
Bromureiden
Beitr gerichtl Med 33, 214-218, 1977
- 13 Rauws AG
The determination of bromisoval and carbromal in
biological material
J Pharm Pharmac 21, 283-286, 1969
- 14 Späth G
Bromcarbamid-Vergiftungen
Diagn 8, 606-609, 1975
- 15 Speer CH, Kellermann B, Poser S, Müller-Oelinghausen B,
Poser W
Unser Suchtproblem Nr. 2: Chronischer Mißbrauch von
Bromureiden
Dtsch Apoth Z 21, 785-789, 1977
- 16 Steel M, Johnstone JM
Addiction to carbromal
Brit Med J 2, 118, 1959
- 17 Steger F
Diagnostische Probleme um ein altbekanntes Schlafmittel:
Akute Carbromalvergiftung
Fortschr Med 24, 969-970, 1965

2.2.2 Methaqualon

Chemische Formel



Synonyma

Methachalon,

Methaqualone,

2-Methyl-3,4-dihydro-3-o-tolyl-4-chinazolinon,

2-Methyl-3-o-tolyl-4-chinazolinon,

2-Methyl-3-o-tolyl-4-(3H)-chinazolinon,

2-Methyl-3-o-tolyl-4-chinazolon,

2-Methyl-3-o-tolyl-4-(3H)-chinazolon,

2-Methyl-3-(o-tolyl)-3H-chinazolin-4-on.

Beschaffenheit

Methaqualon ist ein Chinazolon-Derivat; es ist schwer bis unlöslich in Wasser, gut löslich in Chloroform und scheint fettlöslich zu sein.

Molekülmasse (MM): 250

Verwendung

Indikationen:

Ein- und Durchschlafstörungen. Nach Zander und Rüther gibt es aus psychiatrischer Sicht wegen der äußerst unübersichtlichen akuten und chronischen Toxizität überhaupt keine Indikation mehr (13).

Mißbrauch:

In Kombination mit Alkohol, Opiaten, Benzodiazepinen und Antihistaminika (12).

Vorkommen

Seit 1956 im Handel. Betäubungsmittel.

Präparate u. a.:

Normi-Nox^(R) Tabletten, Herbrand.

Stoffwechselverhalten

Nach oraler Einnahme wird Methaqualon schnell aus dem Intestinum resorbiert, 99 % in 2 Stunden (1, 7). Die Plasmaproteinbindung ist anscheinend gering, jedoch besteht eine starke Affinität zum Fettgewebe. In der Leber erfolgt eine fast völlige Degradierung durch Oxydation der Methylgruppen und Hydroxylierung der aromatischen Ringe und anschließend Glukuronisierung. Einige Metaboliten scheinen einen enterohepatischen Kreislauf durchzumachen. Metabolit 2-Hydroxymethylmethaqualon ist doppelt so toxisch wie die Ausgangssubstanzen. Die Plasmaproteinbindung beträgt 80 %. Die HWZ Phase I (Verteilungsphase) beträgt 2,5-5 Stunden; Phase II (eigentliche metabolisch-renale Ausscheidung) beträgt 19-42 Stunden. Methaqualon wird überwiegend über die Niere in metabolisierter Form (acht nicht konjugierte Metabolite) ausgeschieden (nicht metabolisierter Anteil nur etwa 2 %). Die Ausscheidung über die Faeces ist gering (6, 9).

Wirkungscharakter

Methaqualon wirkt psychosedativ und hypnotisch, zusätzlich antikonvulsiv, lokalanästhetisch und schwach antihistaminisch. In hohen Dosen besteht eine selektive Hemmwirkung auf polysynaptische spinale Reflexe. Der Angriffspunkt ist nicht bekannt.

Methaqualon zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt (innerhalb von 30 Minuten) aus. Die Wirkungsdauer beträgt 6-10 Stunden. Nach Aufnahme von 150 mg bis 500 mg, gelegentlich bis zu 5000 mg Methaqualon, also mehr als das 10fache der therapeutischen Dosis, stellen sich alsbald bleierne Müdigkeit, ein prickelndes Gefühl im ganzen Körper und die Empfindung von Wärme und "extremer Entspannung der Glieder" ein. Gelingt es, den Schlaf zu überwinden, kommt man in eine Phase euphorischer Gehobenheit, Sorglosigkeit und physischen Wohlbefindens. Sorgen und Hemmungen verschwinden, die Schmerzschwelle ist deutlich erhöht. Es

kommt zum Erlebnis freier und strömender Kommunikation, ein Gefühl wohltuender Vertraulichkeit entsteht zwischen den Anwesenden. Vielfach wird von sexueller Erregung bei beiden Geschlechtern gesprochen.

Es bildet sich eine physische Abhängigkeit aus, und es treten entsprechend auch bei Entzug Abstinenzerscheinungen auf, die wesentlich denen bei Barbituraten gleichen. Die Kombination mit anticholinergischen Stoffen, wie sie in bestimmten Handelspräparaten vorliegt, ist offensichtlich durch Mißbrauch besonders gefährlich. Anticholinergika erzeugen bereits allein eine rauschartige Wirkung. Sowohl bei den Barbituraten als auch bei Methaqualon stellt sich die Toleranz für den euphorischen Effekt schneller ein als für die toxischen und letalen Wirkungen. Die Sicherheitsbreite wird also im Laufe einer chronischen Einnahme geringer, und die Lebensbedrohung wächst.

Toxizität

Therapeutische Serumkonzentration: 0,5-5 mg/l,

Toxische Serumkonzentration: 8-25 mg/l,

Letale Serumkonzentration: 5-42 g/l.

Die Beurteilung des Schweregrades ist abhängig von der Zeit der Blutabnahme. Wichtig, den initial bestimmten Blutspiegel nach 4-6 Stunden zu kontrollieren (3).

Tagesdosis: 200-300 mg/die,

Letaldosis: nicht genau bekannt, ab 8-10 g (40-50 Tabletten
à 200 mg)

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Als bald bleierne Müdigkeit, prickelndes Gefühl am ganzen Körper, Empfindung von Wärme und extremer Entspannung der Glieder. Phase euphorischer Gehobenheit, Sorglosigkeit und physischen Wohlbefindens. Sorgen und Hemmungen verschwinden, die Schmerzschwelle ist deutlich erhöht.

Eine Stunde nach Einnahme Auftreten von Koordinationsstörungen, Sprache langsamer und verwaschen, großes Schlafbedürfnis. Somnolenz, Koma. Starke Hypermotorik, tonisch-klonische Krampfanfälle, Streckspastik mit Innenrotation der Extremitäten, Muskeltonus erhöht, Fußkloni; flüchtige, nicht seitenkonstante Pyramidenbahnzeichen (die neurologische Symptomatik erinnert an Hirnkontusion, Hirnblutungen oder hypoglykämischen Schock, Gefahr der Fehldeutung!); wechselnde Pupillenreaktion Miosis-Mydriasis; Speichelsekretion erhöht; spontanes Erbrechen in tiefer Bewußtlosigkeit (cave Aspiration). Hautödeme, Lungenödeme. Haemorrhagische Diathese durch kapillartoxische Wirkung, Neigung zu Decubitalgeschwüren.

Spätkomplikation: Trachealstenose.

"Nachschlaf" (aus dem der Patient erweckt werden kann), der mehr als 24 Stunden nach Verschwinden der anderen Symptome andauern kann.

Temperatur nur in Ausnahmefällen erniedrigt, bei schwersten Intoxikationen in der Frühphase extrem hohe Temperaturen. Keine unmittelbar toxische Wirkung auf das Herz- und Kreislaufsystem. Aber cardiale Belastung durch Hypermotorik und Krampfanfälle.

EKG: gelegentlich Sinustachykardie, unspezifische ST- und T-Veränderungen.

Blutdruck eher erhöht. Keine Atemlähmung, Hustenreflex erhalten.

EEG: brust-suppression-Muster, delta-Wellen mit steilen Komponenten, Null-Linien-Einblendungen von 1-2 Sekunden.

Komplikationen:

Aspirationspneumonie, akutes Herzversagen (1*).

Bei chronischem Mißbrauch:

Polyneuropathien (8),

Antriebslosigkeit,

Verlangsamung im Denken,

Gefühlsmäßige Abstumpfung,

Sprachstörungen,
Nystagmus,
Ataxien,
Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit.

Entzug

Verwischene Sprache, Jähzorn, Antriebslosigkeit, Unruhe, Angst, Gangstörungen, positiver Romberg, grobschlägiger Tremor, Lidflattern, Nystagmus, Diplopie, Akkommodationsstörungen, Strabismus, Schwindel, Dysmetrie, positiver Babinski, Schweißneigung, verminderte Hautreflexe, Bewußtlosigkeit, Herz-Kreislaufversagen (10), epileptiformer Krampfanfall, Psychose (1*).

Nachweis

Dünnschichtchromatographie (11),
Gaschromatographie (5),
Hochdruckflüssigkeitschromatographie,
Spektrophotometrie (2),
Emit,
Ria (4).

Therapie

Abruptes Absetzen.

Bei Entzugskrämpfen: Phenytoin i.v. (3 Tage),
bei Entzugsdelir: Clomethiazol (Distraneurin^(R)) als
Infusion (maximal 10 Tage),
Polyneuropathie: Physikalische Maßnahmen, Krankengymnastik
(Vitamin B 12 wirkungslos),
Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus (ca. 1 Jahr
wöchentlich 1 mal Therapie in Gruppen),
Erlernen des autogenen Trainings.

Besonderheiten

Lebenslang keinen Alkohol, keine Benzodiazepine, keine
Barbiturate o. ä..

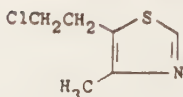
Literatur

- 1 Alvan G, Ericsson O, Levander S, Lindgren JE
Plasma concentrations and effects of methaqualone
after single and multiple oral doses in man
Eur J Clin Pharm 7, 449-454, 1974
- 2 Bailey DN, Jatlow PI
Methaqualone overdose: analytical methodology, and the
significance of serum drug concentrations
Clin Chem 19, 615-620, 1973
- 3 Baselt RC, Cravey RH
A compendium of therapeutic and toxic concentrations
of toxicologically significant drugs in human biofluids
J Anal Tox 1, 81-103, 1977
- 4 Berman AR, McGrath JP, Permisohn RC, Cella JA
Radioimmunoassay of methaqualone and its monohydroxy
metabolites in urine
Clin Chem 21, 1878-1881, 1975
- 5 Berry DJ
Gas chromatographic determination of methaqualone,
2-methyl-3-o-tolyl-4-(3H)-quinazolinone, et therapeutic
levels in human plasma
J Chrom 42, 39-44, 1969
- 6 Brown SS, Goenechea S
Methaqualone: metabolic, kinetic and clinical pharma-
cologic observations
Clin Pharm Ther 14, 314-324, 1973
- 7 Christensen JM, Holford S
Methaqualone in human serum and cerebrospinal fluid
after oral intake
J Pharm Pharmac 27, 538-539, 1975
- 8 Herdemerten S, Tackmann W
Doppelseitige Beinnervenlähmung nach Intoxikation mit
Mandrax
Nervenarzt 44, 495-496, 1973
- 9 Kazyak L, Anthony RM, Sunshine I
Methaqualone metabolites and their significance in acute
intoxication
J Anal Tox 3, 67-71, 1979
- 10 Ossenberg FW, Luckmann E
EKG-Veränderungen bei Mandrax^(R)-Intoxikationen
Intensivmed 10, 139, 1973

- 11 Peat MA, Finkle BS
Determination of methaqualone and its major metabolite
in plasma and saliva after single oral doses
J Anal Tox 4, 114-118, 1980
- 12 Stille G
Methaqualon - Mißbrauch - ein ernstes Problem
Dtsch Ärztebl 14, 959, 1976
- 13 Zarder KJ, Rüther E
Pharmakotherapie von Schlafstörungen in der Psychiatrie
Pharmakother 2, 191-204, 1979

2.2.3 Clomethiazol

Chemische Formel



Synonyma

Chlormethiazol (fälschlich!),
5-(2-Chlorethyl)-4-methylthiazol.

Beschaffenheit

Clomethiazol leitet sich ab vom Thiazolanteil des Vitamin B₁-Moleküls. Es handelt sich um eine farblose bis leicht gelblich braune Flüssigkeit mit einem charakteristischen Geruch.

Clomethiazol ist eine sehr schwache Base; die korrespondierende Säure, das Thiazolium-Kation, hat einen pH-Wert von 3,2; daher liegt das Molekül bei physiologischem pH-Wert in freier Form vor. Die Substanz ist stark lipophil (Verteilungskoeffizient zwischen Chloroform und Wasser $10^{3.9}$).

Molekülmasse (MM): 161,7.

Verwendung

Therapeutische Anwendung:

Indikationen: Geriatrie: Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen; Verwirrtheits-, Erregungs-, Unruhezustände und Verhaltensstörungen bei Cerebralsklerose (2, 15, 18).

Alkoholismus: Prädelir und Delirium tremens (1, 3, 9, 11). Unruhe- und Krampffzustände bei Präeklampsie und Eklampsie (4); Status epilepticus; akute Manien; als Hynotikum bei Narkose in Kombination mit Sauerstoff-Lachgas; starke Erregungszustände.

Mißbrauch.

Vorkommen

Distraneurin (R) 0,8 %ige sterile Lösung pro injectione/pro infusione, Astra Chemicals,
Distraneurin (R) Filmtabletten, Astra Chemicals,
Distraneurin (R) Kapseln, Astra Chemicals,
Distraneurin (R) Mixtur, Astra Chemicals.

Stoffwechselverhalten

Die Aufnahme von Clomethiazol erfolgt oral oder intravenös; es wird enteral rasch und praktisch vollständig resorbiert und schnell eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt 3-5 Stunden. Die Proteinbindung beträgt $63 \% \pm 2 \%$.

Der Hauptmetabolit des Metabolismus' in der Leber ist 4-Methyl-2-oxo-4-thiazol-5-acetylglycin. Clomethiazol wird zum größten Teil in metabolisierter Form über die Nieren ausgeschieden. Clomethiazol und seine Metaboliten können die Blut-Hirnschranke und die Plazenta passieren (16).

Wirkungscharakter

Angriffspunkt ist wahrscheinlich die Großhirnrinde und die Formatio reticularis.

Clomethiazol wirkt sedativ hypnotisch und antikonvulsiv. Erfolgt die Anwendung in Fällen sehr starker Agitiertheit parenteral, dann ist mit Blutdruckabfall und Atemdepression (bis Atemstillstand) zu rechnen (künstliche Beatmung muß vorbereitet sein). Weitere Nebenwirkungen sind: Allergische Hautreaktion, Übelkeit, Brechreiz, "Brennen" in Hals und Nase, Niesreiz, Blutdrucksenkung geringeren Ausmaßes.

Gewöhnung, Mißbrauch und Abhängigkeit sind nicht selten (besonders bei Toxikomanen). Es muß deutlich zwischen der Anwendung bei zerebralsklerotischen Alterspatienten, einer Patientengruppe mit geringem Abhängigkeitspotential und Alkoholikern, die schon primär süchtig sind, unterschieden werden. Alkoholiker sind durch ihre Persönlichkeitsstruktur extrem disponiert für eine Suchtentwicklung, und es kann bei längerfristiger Anwendung von Clomethiazol zu einer sekundären Abhängigkeitsentwicklung kommen. Die Einnahme sollte deshalb stets auf 1-2 Wochen begrenzt werden (4*).

Toxizität

Therapeutische Dosis: 10 mg/l,
Toxische Dosis: 20 mg/l,
Letale Dosis 25 mg/l (ab 10 g).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Reflexverlust, schlaffer Muskeltonus, zunehmende respiratorische Insuffizienz, extrem gesteigerte Speichelsekretion, Vermehrung des Bronchialsekretes, Somnolenz, Koma (12).

Bei chronischem Mißbrauch:

Reizbarkeit, Intelligenzminderung, Jähzorn, Unruhe, Antriebslosigkeit, Angst, Gangstörungen, grobschlägiger Tremor, Lidflattern, Nystagmus, Diplopie, Schwindel, positiver Babinski, Schweißneigung (6,14).

Entzug

Krampfanfälle, Depressionen, Suizidalität (5, 7).

Nachweis

Papierchromatographie,
Dünnschichtchromatographie (13),
Gaschromatographie (10, 17).

Therapie

Bei chronischer Einnahme abrupt absetzen.

Bei Krampfanfällen Vitaltherapie, keine Antiepileptika, da die Anfälle meist singles sind. Nur bei Salven Phenytoin i.v.. Bei Entzugsdelir Sedierung mit Doxepin oral oder i.v., in schweren Fällen vorübergehend auch Clomethiazolinfusionen (maximal 5 Tage, mit Atropin; ausschleichend; s. Alkohol).

Besonderheiten

Lebenslang keinen Alkohol, keine Benzodiazepine, keine Barbiturate o. ä..

Literatur

- 1 Athen D, Hippius H, Meyendorf R, Riemer Ch, Steiner Ch
Ein Vergleich der Wirksamkeit von Neuroleptika und Chlormethiazol bei der Behandlung des Alkoholdelirs
Nervenarzt 48, 528-532, 1977

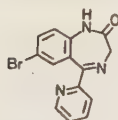
- 2 Bauer AM
Die Behandlung von Alterspsychosen mit Distraneurin-Mixtur
Med Welt 28, 549-550, 1977
- 3 Beckmann H, Athen D
Die Therapie des Delirium tremens
Dtsch med Wschr 103, 1427-1428, 1978
- 4 Bolte A, Steinbrück G
Chlormethiazol (Distraneurin) bei therapieeresistenten eklamptischen Anfällen
Geburtshilfe u Frauenheilkd 2, 143-145, 1969
- 5 Braun JP, Lungershausen E
Mitteilung über einen Suizidversuch mit Chlormethiazol
Nervenarzt 40, 438-440, 1969
- 6 Burmeister H, Ibe K
Klinik und Toxikologie einer akuten Chlormethiazol (Distraneurin)-Intoxikation
Arch Tox 22, 137-149, 1966
- 7 Daunderer M
Suizid im Clomethiazol-Entzug: Kunstfehler?
Münch med Wschr 28, 11, 1986
- 8 Dehlin O, Falkheden T, Gatzinska R, Nordqvist P
The Hypnotic Effect of Chlormethiazol During Long-Term Treatment of Geriatric Patients
Clin Ther 1, 41-49, 1978
- 9 Fischer P-A
Intensivbehandlung des Alkoholentzugssyndroms
Diagnostik & Intensivther 2, 9-11, 1977
- 10 Flanagan RJ, Lee TD, Rutherford DM
Analysis of chlormethiazole, ethchlorvynol and tri-chloroethanol in biological fluids by gas-liquid chromatography as an aid to the diagnosis of acute poisoning
J Chrom 153, 473-479, 1978
- 11 Glatt MM
Distraneurin-Therapie bei Zerebralsklerose im Alter und beim Alkohol-Entzugssyndrom
Fortschr Med 20, 784-786, 1980
- 12 Horder JM
Fatal chlormethiazole poisoning in chronic alcoholics
Brit Med J 1, 693-694, 1978

- 13 Iffland R
Zum Nachweis therapeutischer Konzentrationen Clomethiazol im Blut
Z Rechtsmed 80, 27-33, 1977
- 14 Illingworth RN, Stewart MJ, Jarvie DR
Severe poisoning with chlormethiazole
Brit Med J 2, 902-903, 1979
- 15 Jostell KG, Agurell S, Allgen LG
Pharmacokinetics of clomethiazole in Healthy adults
Acta Pharm Tox 43, 180-189, 1978
- 16 Seow LT, Martha LE, Roberts JG
An integrated study of pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlormethiazole in healthy young volunteers
Eur J Clin Pharm 19, 263-269, 1981
- 17 Tsuei SE, Thomas J, Nation RL
Simultaneous quantitation of chlormethiazole and two of its metabolites in blood and plasma by gas-liquid chromatography
J Chrom 182, 55-62, 1980

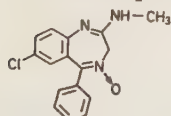
2.3 Benzodiazepinderivate

Chemische Formel

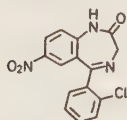
Bromazepam



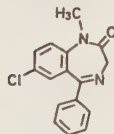
Chlordiazepoxid



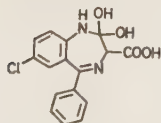
Clonazepam



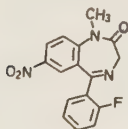
Diazepam



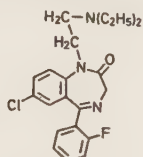
Dikaliumchlorazepat



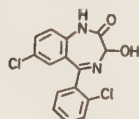
Flunitrazepam



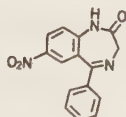
Flurazepam



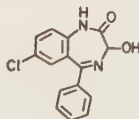
Lorazepam



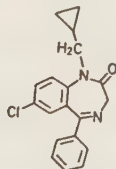
Nitrazepam



Oxazepam



Prazepam



Synonyma

Bromazepam	7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)-on
Chlordiazepoxid	7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid
Clonazepam	5-(4-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)-on
Diazepam	7-Chlor-1,3-dihydro-1methyl-5phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2
Dikaliumchlorazepat	7-Chlor-2,3-dihydro-2,2-dihydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure, Dikaliumsalz
Flunitrazepam	5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)-on
Flurazepam	7-Chlor-1-2-(diethylamino)ethyl-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)-on
Lorazepam	7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)-on
Nitrazepam	1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
Oxazepam	7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
Prazepam	7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)-on

Beschaffenheit

2-Keto-Abkömmlinge (Diazepam: Prototyp der Benzodiazepine der 2-Keto-Kategorie),
3-Hydroxy-Abkömmlinge (Prototyp: Oxazepam),
7-Nitro-Abkömmlinge (Prototyp: Clonazepam)
Chlordiazepoxid (strukturell einzigartig, weist einen 2-Methyl-Amino- und einen 5-Nitro-Substituenten auf) (21).

Verwendung

Therapeutische Anwendung:

Zur Therapie von Schlafstörungen,
zur anxiolytischen Therapie,
zur Therapie des Status epilepticus und akuter Entzugs-
syndrome,
zur Narkoseprämedikation (1, 14, 15, 18).

Mißbrauch.

Benzodiazepine werden meist in kleinen Dosen zur Beruhigung geschluckt; gelegentlich erfolgt der Konsum zur Selbstbehandlung bei Mißbrauch von Stimulantien und anderen Drogen (16).

Vorkommen

Präparate u. a.:

Bromazepam:

Bromazepam-Drabetylin^(R) Tabletten, Diabetylin,

Durazanil^(R) 6 Tabletten, Durachemie,

Gityl^(R) 6 Tabletten, Krewel

Lexotanil^(R) 6 Tabletten, Roche,

neo-OPT^(R) Tabletten, Braun & Herberg,

Nonnoc^(R) Tabletten, Merckle.

Chlordiazepoxid:

Librium^(R) 5 Dragees, Roche,

Librium^(R) 10 Kapseln, Roche,

Librium^(R) Tabs Tabletten, Roche,

Multum^(R) Tabletten, CephaSaar.

Clonazepam:

Rivotril^(R) Tabletten 0,5/2 mg, Roche,

Rivotril^(R) Tropfenlösung 10 ml, Roche,

Rivotril^(R) Trockensubstanz 1 mg und Lösungsmittel, Roche.

Diazepam:

Diazepam^(R) Emulsion zur i.v. oder i.m. Injektion, Kabi,

Diazepam^(R) 5 Stada/ 10 Stada Tabletten, Stadapharma,

Diazepam^(R) Desitin rectal tube 5 mg/10 mg Lösung, Desitin,

Diazepam-ratiopharm^(R) Tabletten, ratiopharm,

Diazepam-Woelm^(R) 2/5/10 Tabletten, Woelm Pharma,

duradiazepam^(R) 2/5/10 Tabletten, Durachemie,

duradiazepam^(R) Injektionslösung, Durachemie,

Lamra^(R) 10 mg Tabletten, Merckle,

Mandro-Zep^(R) 2 mg/5 mg Tabletten, Henk,

Neurolytril^(R) 5/10 Tabletten, Dorsch,

Tranquase^(R) 5/10 Tabletten, Azuchemie,

Tranquo-Tablinen^(R) 5/10 Tabletten, Beiersdorf-Thalinen,
Valaxona^(R) 5/10 Tabletten, Schaper & Brummer,
Valiquid^(R) 0,3 Tropfen, Roche,
Valium^(R) 2/5/10 Roche Tabletten 2 mg/5 mg/10 mg, Roche,
Valium^(R) 5/10 Roche, Suppositorien 5 mg/10 mg, Roche,
Valium^(R) 10 Roche Injektionslösung, Roche,
Valium^(R) MM Roche Injektionslösung, Roche.

Dikaliumchlorazepat:

Tranxilium^(R) 5/10/20 Kapseln, Midy,
Tranxilium^(R) 50 Film-Tabletten, Midy,
Tranxilium^(R) injizierbar 50 mg/100 mg Trockensubstanz und
Lösungsmittel zur i.v. und i.m. Injektion und zur Infusion,
Midy,
Tranxilium^(R) Tabs Filmtabletten, Midy.

Flunitrazepam:

Dalmadorm^(R) Lacktabletten, Roche,
Flurazepam^(R) 15/30 Riker Kapseln, Kettelhack Riker,
Staurodorm^(R) Neu Tabletten, Dolorgiet.

Lorazepam:

Laubcel^(R) 1,0/2,5 Tabletten, Desitin,
Pro Dorm^(R) 1,0/2,5 Tabletten, Schürholz,
Punktyl^(R) 1,0/2,5 Tabletten, Krewel,
Tavor^(R) 0,5/1,0/2,5 Tabletten, Wyeth.

Nitrazepam:

Dormo-Puren^(R) Tabletten, Klinge-Nattermann Puren,
Eatan^(R) N Tabletten, Desitin,
imeson^(R) Tabletten, Desitin,
Mogadan^(R) Roche Tabletten, Roche,
Mogadan^(R) Roche Tropfen, Roche,
Novanox^(R) forte Tabletten, Pfleger,
Somnibel^(R) N Tabletten, VCB.

Oxazepam:

Adumbran^(R) forte Tabletten, Thomae,
Adumbran^(R) Suppositorien f. Erwachsene, Thomae,
Adumbran^(R) Tabletten, Thomae,

Azutranquil (R) Tabletten, Azuchemie,
durazepam (R) forte Tabletten, Durachemie,
Noctazepam (R) Tabletten, Brenner,
Oxa-Puren (R) Tabletten, Idinge-Nattermann Puren,
Oxazepam (R) 10 Riker Tabletten, Kettelhack Riker,
Oxazepam (R) 10 Stada Tabletten, Stadapharm,
Oxazepam (R) k Tabletten, Karlspharma,
Oxazepam-ratiopharm (R) 10/50 Tabletten, ratiopharm,
Oxazepam retard-ratiopharm (R) 30 Retardkapseln, ratiopharm,
Praxiten (R) forte Tabletten, Wyeth,
Praxiten (R) Tabletten, Wyeth,
Sigacalm (R) forte Tabletten, Siegfried,
Sigacalm (R) Tabletten, Siegfried,
Uskan (R) 10/20/50 Tabletten, Desitin.

Prazepam:

Demetrin (R) Tabletten, Gödecke/Parke-Davis,
Mono Demetrin (R) Tabletten, Gödecke/Parke-Davis.

Stoffwechselverhalten

Benzodiazepine werden gut und schnell resorbiert. Die höchste Serumkonzentration ist 1-2 Stunden (Diazepam 4 Std.) nach oraler Gabe erreicht (4*). Eine Einteilung der Benzodiazepine nach dem pharmakokinetischen Parameter der Eliminationshalbwertszeit bietet sich an in
langwirkende Benzodiazepine; Halbwertszeit 24 Stunden, z. B. Chlordiazepoxid, Diazepam, Dikaliumchlorazepat, Prazepam,
mittellangwirkende Benzodiazepine: Halbwertszeit 6-24 Stunden, z. B. Bromazepam, Lorazepam, Oxazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam und
kurzwirkende Benzodiazepine: Halbwertszeit 2-5 Stunden, z. B. Midazolam, Triazolam (17).

Das Ausmaß der Bindung an Plasmaalbumin variiert in Abhängigkeit von der Lipidlöslichkeit der Derivate. Je lipophiler das Benzodiazepin, desto größer das Verteilungsvolumen, desto umfangreicher wird die Substanz in das peri-

phere Fettgewebe "wegdiffundieren". Diazepam ist von allen Benzodiazepamderivaten die lipophilste Substanz und weist deshalb ein großes Verteilungsvolumen auf. Durch die raschen Verteilungsvorgänge mit entsprechendem Konzentrationsabfall am Rezeptor ließe sich möglicherweise das Diazepamparadoxon erklären: Relativ kurze Wirkdauer nach Einmalgabe trotz längerer Halbwertszeit (20). Somit bestimmen überwiegend die Verteilungsvorgänge die Wirkdauer und nicht so sehr die Eliminationsvorgänge.

Die metabolische Inaktivierung erfolgt im endoplasmatischen Retikulum in der Leber. Zahlreiche Benzodiazepine werden oxydativ (insbesondere N-Demethylierung oder Hydroxylierung) abgebaut. Häufig führt der Oxydationsprozeß zu pharmakologisch aktiven Substanzen. Dies wird besonders deutlich beim Chlordiazepoxid, das wenigstens zwei, und beim Diazepam, das im wesentlichen einen aktiven Metaboliten (Desmethyldiazepam) aufweist. Zwei Benzodiazepine - Chlorazepat und Prazepam - sind "Vorläufer" der eigentlich wirksamen Substanz: Sie werden überwiegend, wenn nicht gar vollständig, zu Desmethyldiazepam umgewandelt, bevor sie den großen Kreislauf erreichen. Ebenso ist Flurazepam ein "Vorläufer" der eigentlich wirksamen Substanz Alkylflurazepam. Innerhalb dieser Gruppe schwanken die Eliminationshalbwertszeiten erheblich. Außerdem ist zu beachten, daß die oxydativen Abbauege durch Faktoren wie Alter, Lebererkrankungen und Gabe von oxydationsfördernden und -hemmenden Arzneimittel beeinflusst werden.

Benzodiazepine, deren metabolischer Abbau durch Konjugation erfolgt, weisen keine aktiven Metabolite auf. Die klinische Wirkung ist also an die Ausgangssubstanz gebunden. Die Eliminationshalbwertszeiten liegen im kurzen bis mittellangen Bereich.

7-Nitro Derivate (z. B. Nitrazepam, Clonazepam, Flunitrazepam) werden zu 7-Amino-Abkömmlingen abgebaut. Anschlies-

send erfolgt eine Acetylierung zu 7-Acetamido-Analogen. Beide Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Die Elimination von Flunitrazepam ist komplizierter, da diese Substanz gleichzeitig durch oxydative Stickstoff-Demethylierung zu Desmethyl-Flunitrazepam und durch Nitro-Reduktion metabolisiert wird (2, 11, 21, 24).

Wirkungscharakter

Alle pharmakologischen und klinischen Wirkungen der Benzodiazepinderivate werden an einem für diese Substanzen spezifischen Rezeptorkomplex ausgelöst. Eine Aktivierung des Rezeptors durch Benzodiazepine hat nun keinen eigenen Effekt auf die neuronale Aktivität, sondern bewirkt nur eine Verstärkung GABAerger inhibitorischer Impulse, ausgelöst durch eine Freisetzung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA-Rezeptor des gehemmten Neurons. Die molekularbiologischen Verhältnisse ähneln denen der Opiatrezeptoren; es sind zwar noch keine endogenen Liganden identifiziert, es gibt aber bereits kompetitive Benzodiazepin-Antagonisten (8, 22, 23).

Die Benzodiazepine unterscheiden sich deutlich in ihrer Affinität zu dem Rezeptor, was für die jeweilige Dosis der einzelnen Substanzen eine Rolle spielt, für die klinische Anwendung ist ein Vor- und Nachteil hoher oder niedriger Rezeptoraffinität nicht bekannt (19).

Die neuropharmakologischen Eigenschaften der Benzodiazepine sind sehr ähnlich. Sie wirken grundsätzlich in steigender Dosierung angstlösend, sedativ-schlaffördernd, antikonvulsiv und muskelrelaxierend. Für die entsprechenden sedativen und anxiolytischen Effekte während der Applikation und für das Anhalten der Wirkung nach Beendigung der Therapie ist das Ausmaß der Benzodiazepinakkumulation verantwortlich. Bei Benzodiazepinen mit kurzer Halbwertszeit ist die Akkumulation gering, es dürften keine kumulativen Sedierungseffekte auftreten; es kann aber auch durch die rasche Elimination der aktiv wirksamen Substanzen nach der

letzten Dosis ein Rebound-Phänomen ausgelöst werden, das von folgenden Symptomen begleitet wird: Angstzustände, Schwindel, Schwächegefühl, vorübergehende Schlafstörungen. Bei Benzodiazepinen mit langer Halbwertszeit erfolgt die Akkumulation langsamer und ausgiebig. Es kann zu kumulativ sedativen Wirkungen kommen, zu "Hang-over"-Effekten, die sich in Schläfrigkeit, Verschlechterung von intellektuellen und motorischen Leistungen sowie verlängerter Reaktionszeit äußern. Es ist aber zu bedenken, daß partielle oder vollständige Adaptations- und Toleranzphänomene zum Tragen kommen, die eine eventuelle Übersedation ausgleichen können.

Sowohl bei der akuten wie auch bei der Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen sind die Übergänge von medizinisch indiziert hin bis zum iatrogenen Mißbrauch fließend. Nicht nur die angeblich "zu Mißbrauch und Suchtverhalten disponierte Risikopersönlichkeit", sondern auch der eigentlich ungefährdete "Entlastungskonsument", kann ganz unauffällig in eine psychophysische Gewöhnung geraten (10).

Der klassische Mißbrauch von Benzodiazepinen, also die Einnahme von Benzodiazepinen wegen zusätzlicher psychotroper Effekte, z. B. im Sinne von Euphorisierung, kommt zwar vor, ist aber nicht sehr häufig. Dies gilt allerdings nur für den isolierten Benzodiazepinmißbrauch (primärer Benzodiazepin-Mißbrauch).

Beim kombinierten Medikamentenabusus oder bei Alkoholkern treten solche zusätzlichen Wirkungen offensichtlich häufiger auf, und die Kombination von Benzodiazepinen mit anderen Medikamenten und vor allen Dingen mit Alkohol ist relativ häufig (sekundärer Benzodiazepin-Mißbrauch). Diese Patienten sind primär meist nicht benzodiazepinabhängig, sondern abhängig von Alkohol oder anderen Medikamenten, z. B. Barbituraten (13).

Neben diesen Begriffen der primären und sekundären Abhängigkeit kann man hinsichtlich der Entstehungsbedingungen, der Erscheinungsformen, des Verlaufs und der Prognose zwei

weitere Abhängigkeitsgruppen am Benzodiazepinbeispiel unterscheiden:

1. Die relativ seltene Hochdosis-Abhängigkeit, charakterisiert durch die mißbräuchliche Einnahme therapeutisch unüblicher, exzessiver Dosen bei meist bestehender Polytoxikomanie und primärer Abhängigkeitsdisposition, ausgeprägtem Neurotizismus, sozialer Desintegration und eher schlechter Prognose.

2. Die wesentlich häufigere Niedrigdosis-Abhängigkeit, charakterisiert durch Absetzschwierigkeiten infolge des Auftretens von Rebound-Phänomenen (es können auch Entzugssymptome wie Ohrensausen, unwillkürliche Bewegungen, Parästhesien und Wahrnehmungsstörungen vorkommen) nach Langzeittherapie und durchaus ambulanzüblichen Dosen, Symptommfreiheit bei Weiterführung der Therapie, daraus resultierende mangelnde spontane Bereitschaft des Patienten auf die Einnahme zu verzichten, in aller Regel dennoch erhaltene Einsicht und Motivierbarkeit zu einer Beendigung der Therapie und gute Prognose (9*).

Die Wirkung zahlreicher Pharmaka, speziell Alkohol, Hypnotika, aber auch Analgetika und Stimulantien wird durch Benzodiazepine verstärkt.

Toxizität

Diazepam:

LD ₅₀ (oral):	Hund	1	g/kg
	Maus	0,7	g/kg
	Ratte	1,2	g/kg

Nitrazepam:

LD ₅₀ (oral):	Maus	1,8	g/kg
	Ratte	2	g/kg

Oxazepam:

LD ₅₀ (oral):	Maus	ca. 5	g/kg
--------------------------	------	-------	------

Flunitrazepam (Rohypnol^(R)) ist sehr toxisch (Todesfälle) (1*).
Potenzierung von Alkohol.

Die Entstehung einer Abhängigkeit ist weniger abhängig von der Halbwertszeit als von der persönlichen Disposition (Alkoholismus, endogene Dopaminkonzentration).

Benzodiazepine sind allein als Mittel zum Suizid praktisch untauglich (Dosiserhöhung bewirkt in der Regel nur eine Wirkungsverlängerung) (20).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Schläfrigkeit, Muskelhypotonie (Zurückfallen des Zungengrundes kann zur Erstickung führen!), Schwindel, Ataxie, verwaschene Sprache, Schock, Atemdepression, Atemstillstand (6).

Chronischer Gebrauch:

Die Abhängigkeit äußert sich im Auftreten von Entzugerscheinungen: ca. 10 Tage nach dem Absetzen können folgende Syndrome auftreten:

Rebound (Angst, Schlafstörungen),
leichte Syndrome (Tremor, Tachykardie, Schwitzen),
spezifische Syndrome (sensorische Perzeptionsstörungen, Depersonalisation, Derealisation, Fahrigkeit, Zerstreuung),
schwere Syndrome (Delir, Anfälle, Psychosen, epileptiforme Krämpfe). Sie dauern 2-4 Wochen an (3, 5, 7, 9, 12).
Säuglinge hochgradig Benzodiazepin-abhängiger Mütter (Benzodiazepine gehen in beträchtlichem Ausmaß in den fötalen Kreislauf und in die Muttermilch über) können ein sogenanntes "floppy infant"-Syndrom (Muskelrelaxation und Hypotonie, Atem- und Saugstörungen, Hypothermie) entwickeln, ebenso sind ausgeprägte vegetative Entzugssymptome (Tremor, Hyperreflexie, Durchfall, Erbrechen, Tachypnoe) bei plötzlichem Absetzen beobachtet worden (19).

Nachweis

Gaschromatographie (3*),
Hochdruckflüssigkeitschromatographie (3*),
Dünnschichtchromatographie (3*),
Spektrofluorimetrie (3*),
Ria,
Emit (4).

Diagnostik einer Abhängigkeit mit dem spezifischen Benzodiazepinantagonisten Flumazenil (Anexate^(R), 0,3-1 mg i.v.).

Therapie

Abruptes Absetzen (nur in 5 % der schwersten Fälle Auftreten eines Entzugsdelirs).

Bei Entzugskrämpfen Phenytoin i.v. (2 mal täglich)

Bei Entzugsdelir Physostigmin (Anticholinium^(R) 2 mg, wiederholen).

Psychotherapie zur Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus (Verhaltenstherapie in Gruppen, autogenes Training, Sport).

Strikte Alkoholkarenz.

Besonderheiten

Schlafstempel bei den monatelangen Schlafstörungen wie bei der Barbituratentwöhnung.

Literatur

- 1 Beckmann H, Haas S
Therapie mit Benzodiazepinen: eine Bilanz
Nervenarzt 55, 111-121, 1984
- 2 Beyer KH
Der Arzneimittel-Metabolismus am Beispiel der Benzodiazepine
Dtsch Apoth Z 125, 832-833, 1985
- 3 Böning J, Schrappe O
Benzodiazepin-Abhängigkeit: Ätiologie und Pathogenese der Entzugs-Syndrome
Dtsch Ärztebl 4, 211-213, 1984
- 4 Budd RD, Walkin E
Mass Screening and Confirmation of Diazepam in Urine by Emit-Thin-Layer Chromatography
Clin Tox 2, 201-207, 1980
- 5 Caille EJ, Bassano JL
A Study of Four Benzodiazepines with Respect to Cerebral Electrogenesis, Steep, Behavior and Mood
J Pharmacol Clin 1, 241-255, 1974
- 6 Greenblatt DJ, Littleton JM
Acute overdosage with benzodiazepine derivatives
Clin Pharm Ther 21, 497-514, 1977

- 7 Haefely W
Biological Basis of Drug-induced Tolerance, Rebound,
and Dependence. Contribution of Recent Research on
Benzodiazepines
Pharmacopsychiat 19, 353-361, 1986
- 8 Haefely W
Synaptic Pharmacology of Barbiturates and Benzodiazepines
Agents Actions 7, 353-359, 1977
- 9 Harrer G, Georgen K
Das Einnahmeverhalten der Patienten bei der Therapie
mit Benzodiazepin-Tranquillantien
Psycho 13, 153-160, 1987
- 10 Hippius H, Rosenbauer H-J
Benzodiazepine. Auf die richtige Anwendung kommt es an
Arztl Praxis 37, 3219-3220, 1985
- 11 Horowski R, Dorow R
Die Bedeutung pharmakokinetischer Befunde für die
klinische Wirkung von Benzodiazepinen
Internist 11, 632-640, 1982
- 12 Joeres R
Benzodiazepine
Intern Prax 4, 769-776, 1983
- 13 Kazamatsuri H
Klinische Probleme bei Abhängigkeit von Anxiolytika
Ther Wo 32, 1535-1540, 1982
- 14 Klotz U
Benzodiazepine. Eine pharmakologische Übersicht für
die Praxis
Krankenhauspharmazie 3, 63-69, 1982
- 15 Kultz RR
Sucht und Pharmaka
Dtsch Ärztebl 8, 433-437, 1987
- 16 Laedwig D
Abusus von Benzodiazepin-Tranquilizern
Med Welt 33, 1306-1309, 1982
- 17 Leutner V
Schlafen und Schlafen müssen
Krankenhauspharmazie 1, 1-9, 1984
- 18 Meiner E
Beruhigungsmittel in der ärztlichen Praxis
Dtsch Ärztebl 19, 835-838, 1987

- 19 Müller WE
"Benzodiazepine - was gibt es Neues?"
Dtsch Apoth 20, 1036-1044, 1986
- 20 Ochs HR
Benzodiazepine
Med Welt 31/32, 46-59, 1982
- 21 Ochs HR
Benzodiazepine. Bedeutung der Kinetik für die Therapie
Klin Wschr 61, 213-224, 1983
- 22 Richards JE
Benzodiazepine receptors resolved
Experientia 42, 121-126, 1986
- 23 Sieghart W
Bestimmung der Pharmakokinetik verschiedener Benzodia-
zepine mit Hilfe einer Rezeptorbindungsmethode
Lab med 1, 7-12, 1986
- 24 Stucke W
Was ist Sucht?
Fortschr Med 28, 1751-1789, 1977
- 25 Wendt G
Pharmakokinetik und Metabolismus der Benzodiazepine
Apoth J 10, 22-42, 1982

3 Amphetamin-Typ

Definition:

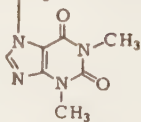
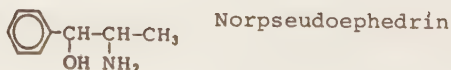
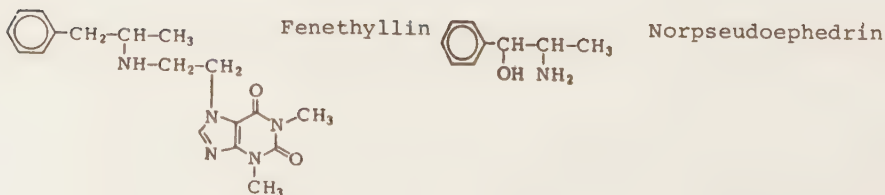
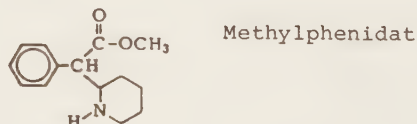
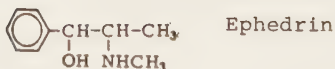
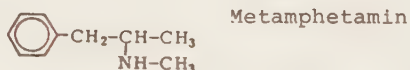
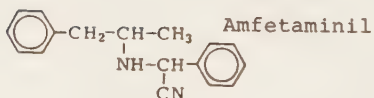
Unterschiedliche psychische Abhängigkeit.

Keine körperliche Abhängigkeit und folglich kein charakteristisches Abstinenzsyndrom, obwohl dem Entzug ein Zustand seelischer und körperlicher Depression folgt, da der Organismus von der ständigen Stimulation befreit wird.

Langsame Entwicklung erheblicher Toleranz gegenüber vielen Auswirkungen, die aber nicht in allen Teilen des ZNS gleichmäßig auftritt, so daß Nervosität und Schlaflosigkeit bestehen bleiben, und es können psychotoxische Effekte wie Halluzinationen und Sinnesstörungen auftreten (12*).

3.1 Amphetamine

Chemische Formel



Synonyma

Amphetaminil:

2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril.

Ephedrin:

(1R,2S)-2-Methylamino-1-phenyl-1-propanol.

Fenethylin:

N-[β -(7-Theophyllin)-ethyl]amphetamin.

Metamphetamin:

N, α -Dimethylphenethylamin.

Methylphenidat:

Methyl- α -phenyl- α -(2-piperidyl)acetat.

Norpseudophedrin:

D-threo-2-Amino-1-phenylpropanol.

Im Drogenjargon werden folgende Ausdrücke benutzt:

Bennies, black and white, black birds, black bomber, blues, Captas, Christmas trees, Co-pilots, Dex, Dexies, Dixies, Dixis, drivers, French blue (blaue Amphetamin-Tabletten), girl, go fulls, meth, mother's little helpers, Pep pills, pepper cyper, Prelus, Purple hearts (mit Amobarbital) Speed, sweeties, truck driver, Ups, Uppers, Wack ups, West-coast-turnarounds.

Beschaffenheit

Zu den chemischen und pharmakologischen Vorfahren der Amphetamine gehören Ephedrin (gehörte schon vor 5000 Jahren als Ma Huang "gelbes Adstringens" aus Ephedra vulgaris zum chinesischen Arzneischatz), und die biogenen Katecholamine. Das gemeinsame chemische Grundgerüst ist Phenylaethylamin. Mit dem Verlust der Hydroxylgruppen nimmt die periphere Wirkung ab, die zentrale Wirkung nimmt zu, da der Hydroxylrest die Polarität erhöht und dadurch der Durchgang durch die Blut-Hirn-Schranke gebremst ist. Da die zentralen Effekte für das Abhängigkeitspotential und somit für den Sucht-Mißbrauch maßgebend sind, zeichnen sich die hier genannten Amphetamine durch einen hydroxylfreien Sechsring aus (8).

Verwendung

Amphetamine werden als Abmagerungsmittel, Kreislaufanaleptika, Psychoanaleptika, Weckamine und Dopingmittel verwendet (11, 18).

Indikationen:

Nicht als Dauermedikament (!), vorübergehend bei Leistungsschwäche in der Rekonvaleszenz, evtl. Narkolepsie und Hypersomnie (15).

Als Rauschmittel:

Amphetamine werden in kleinen Dosen über den ganzen Tag verteilt geschluckt oder in großen Dosen auf einmal ("Stöße"), oder die Tabletten werden in Wasser aufgelöst und nach primitiver Filterung durch ein Wattestück intravenös injiziert ("geschossen", "gefixt").

Zur Leistungssteigerung als "Wachbleibe- oder Durchhaltungsmittel" erfolgt Einzelkonsum in kleinen Mengen, zur Rauscherzeugung oft Gemeinschaftskonsum (10-40 und mehr Tabletten auf einmal). Mitunter kommt auch Dauerkonsum bis zum Zusammenbruch ("speed run", "crash down") vor (10).

Vorkommen

Ephedrin wird aus Ephedra vulgaris gewonnen.

Norpseudoephedrin kommt als Kathin im Kathstrauch (Catha edulis Forsk) in SW-Arabien, Somalia und in der Ephedrapflanze und Maytenus krukoori besonders in Südamerika vor (11*).

In der Bundesrepublik Deutschland sind Amphetamine ausnahmslos synthetischen Ursprungs; es erfolgt auch illegale Herstellung (Waschküchenlabors).

Präparate u. a.:

Amphetaminil:

AN 1^(R) Dragees, Voigt.

Fenethyllin: \

Captagon^(R) Filmtabletten, Asta Pharma.

Methylphenidat:

Ritalin^(R) Tabletten, Geigy.

Norpseudoephedrin:

Adiposetten^(R) N Dragees, Reiss,
Amorphan^(R) Depot Kapseln, Heumann,
Mirapront^(R) N Kapseln, Mack, Illert.

Stoffwechselerhalten

Oral gegebenes Amphetamin wird aufgrund der guten Lipidlöslichkeit nahezu vollständig aus dem Dünndarm resorbiert (3). Im Organismus wird es nicht gleichmäßig verteilt. Die geringste Konzentration findet sich im Plasma und über-raschenderweise im Fettgewebe.

Nach Erreichen des Gleichgewichtes verläuft die Amphetamin-konzentration im Gehirn und im Plasma über mehrere Stunden parallel. Der Gehalt ist jedoch im Gehirn etwa acht mal höher. Amphetamin wird sowohl unverändert als auch nach Hydroxylierung in der Leber konjugiert mit Glucuronsäure über die Niere ausgeschieden. Aus dem p-OH-Amphetamin kann in den synaptischen Vesikeln p-OH-Norephedrin gebildet werden. Mit steigendem pH-Wert des Urins wächst der metabolisierte Anteil (4*). Die Halbwertszeit von Amphetamin beträgt 5-6 Stunden bei saurem Harn und 20-30 Stunden bei alkalischem Harn. Amfetaminil, Fenethylin, Methylphenidat, Metamphetamin, Ephedrin und Norpseudoephedrin werden im Organismus teilweise zu Amphetamin umgewandelt oder ähnlich wie diese inaktiviert (6, 8).

Wirkungscharakter

Amphetamine sind indirekt wirkende Sympathomimetika. Sie wirken sowohl zentral als auch peripher über folgende Mechanismen: Sie fördern die agonistischen Wirkungen an Adrenozeptoren, vor allem durch Freisetzung von Noradrenalin aus den Speichervesikeln noradrenerger Neuronen (Verdrängung infolge ähnlicher chemischer Konstitution).

Sie hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die präsynaptische Membran und den enzymatischen Abbau der Amine durch die Monoaminoxidase.

Bei wiederholter und langdauernder Applikation tritt in zunehmendem Maße ein Wirkungsverlust auf (Tachyphylaxie). Dieser kann mit einer Abnahme der NoradrenalinKonzentration in den Speichervesikeln der noradrenergen Neurone erklärt werden und mit Aufnahme von weniger wirkungsvollen Amphetaminmetaboliten in die Speicher. Sie werden nach sympathischer Stimulierung freigesetzt und wirken, weil sie schwächer wirksam sind als Noradrenalin als falsche Transmitter.

Dies ist der Grund, daß indirekt wirkende Sympathomimetika bei längerdauernder Zufuhr paradoxerweise antisympathotone Wirkung haben (8).

Wirkungen auf das ZNS:

Unter den sympathomimetischen Aminen gehören die Amphetamine als "Weckamine" zu den stärksten Erregern des ZNS. Die Weckwirkung einer individuell verschiedenen oralen Gabe von 5-30 mg Amphetamin äußert sich in erhöhter Wirksamkeit und vermindertem Schlafbedürfnis; verstärktem Antrieb, Selbstvertrauen und Konzentrationsvermögen; Assoziations-, Sprach- und Bewegungsbeschleunigung; gehobener Stimmung, Selbstüberschätzung und Euphorie. Hohe Dosen können die Empfindungsschwelle für optische, akustische, taktile und Geruchsreize herabsetzen. Es folgen, besonders nach wiederholter hohen Dosen, Müdigkeit und psychische Depression. In Einzelfällen kann eine Depression der Erregung vorangehen, unter Umständen begleitet von Angst, Verwirrtheit, Agitation, Aggressivität (8). Der Dauergebrauch von Amphetaminen führt zu einer starken psychischen Abhängigkeit vom Amphetamintyp, sowie zur Toleranzbildung, die sich hauptsächlich gegen die zentralen Wirkungen richtet, es kann zu einer Steigerung bis zum Hundertfachen der therapeutischen Dosis und darüber kommen. Von Polytoxikomanen werden Amphetamine oft eingenommen um sich am Morgen "aufzuputschen" (7).

Die anorektische Wirkung der Amphetamine wird einem dämpfenden Einfluß auf ein hypothalamisches Hungerzentrum zugeschrieben.

Wirkungen auf den Kreislauf:

Periphere Vasokonstriktion; nach Aktivierung von α - und β -Rezeptoren steigen systolischer und in geringem Maß auch diastolischer Blutdruck, begleitet von reflektorischer Bradykardie, die bei wieder fallendem Druck in Tachykardie umschlägt. Nach hohen Dosen tritt gelegentlich eine Arrhythmie auf.

Wirkungen auf die Atmung:

Frequenz und Volumen der Atmung werden erst bei höherer Dosierung erhöht (8). Bronchospasmolytische Wirkung.

Weitere sympathomimetische Wirkungen:

Mydriasis, Hyperthermie, Tonisierung glatter Muskulatur, z. B. des Blasensphinkters, gesteigerter Sexualtrieb (8). Nehmen Frauen in den ersten Wochen der Gravidität Amphetamine ein, besteht für die Frucht die Gefahr, daß Herzmißbildungen und andere Malformationen auftreten.

Nach intravenösem Amphetaminabusus wurden Fälle schnell fortschreitender, tödlich verlaufender zerebraler Mukormykosis mit Abzeßbildung bei gleichzeitig vorhandener Immunschwäche (AIDS) beobachtet (12).

Toxizität

Einzeldosis (ED): 3 bis 9 mg

Gewohnte nehmen ca. die 10fache Menge als Einzeldosis und bis zu 2000 mg und mehr pro Tag ein (3*).

Letale Dosis (LD): Erwachsene: 10 - 20 mg/kg KG

Kinder: 5 mg/kg KG bei Nichtgewohnten

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Mydriasis, Tachykardie, Hypertonie (mit Gefahr einer Hirnblutung), Hyperthermie, Brechreiz, extrem trockener Mund, motorische Unruhe, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerzen, Nystagmus, Kreislaufzusammenbruch, Atemlähmung (1, 13).

Bei chronischem Mißbrauch:

Psychisch: Anfangs gesteigerte Konzentrations- und Assoziationsfähigkeit, vermehrte Aktivität, Logorrhoe, Silbenstolpern, Bewegungsstereotypien (Ulkus an Lippe und Zunge), gesteigerter Sexualtrieb (bei i.v. Injektionen kommt es zu einem "run" mit einem "flash", einer orgiastischen Euphorie mit dem Gefühl der Omnipotenz; danach treten Entzugssymptome auf), Aggressivität, Ideenflucht, verminderte Kritikfähigkeit, optische und akustische Halluzinationen, paranoide Psychose mit Beziehungswahn, Verfolgungswahn bei klarer Bewußtseinslage. Verwechslung möglich mit Halluzinationen beim Alkohol-Schlafmittelentzugsdelir. Dauer in der Regel eine Woche (solange auch positiver Giftnachweis). Abnorme Persönlichkeit, Instabilität, häufig mit Alkohol-, Schlafmittel- oder anderer Drogenabhängigkeit vergesellschaftet. Im Gegensatz zur alkoholbedingten Psychose, die erst nach langem exzessiven Alkoholgenuß auftritt, kann eine Amphetaminspsychose nach einer einmaligen großen Dosis auftreten (2).

Komplikationen bei chronischem Gebrauch:

Gewichtsverlust, nekrotisierende Angiitis, Hypertension, Nierenschädigung, Neuropathie, Lungenödem, Drogenabhängigkeit.

Entzug

Erschöpfungen, Depression mit suizidalen Tendenzen bzw. Psychose (hält so lange an, wie Amphetamin in Plasma ist), Heißhunger, Dauerschlaf bis zu zwei Tagen (5).

Bisher kein Anhalt für Teratogenität (1*).

Nachweis

Gaschromatographie (9, 14),
Dünnschichtchromatographie (9, 14),
Hochdruckflüssigkeitschromatographie (3*),
Massenspektrometrie,
Ultraviolett-Absorptionsspektrum,
Infrarot-Absorptionsspektrum,

Emit (3*),

TDX,

Ria (3*).

Durch die Untersuchung einzelner Segmente von Haaren (16), Finger- und Zehennägeln (17) kann auch ein lange zurückliegender Amphetaminmißbrauch festgestellt und zeitlich zumindest grob eingeordnet werden.

Therapie

Entzug wegen Selbstmordgefahr (Psychose!) möglichst auf geschlossener Station (4).

Falls nötig Sedierung mit Doxepin (selten nötig): maximal 10 Tage.

Bei Polytoxikomanie (meist!) initiale Diagnostik (Barbiturate, Benzodiazepine: Entzugsdelir kann hier erst am zehnten Tag beginnen!), Therapie siehe Barbiturate.

Besonderheiten

Eine gefährliche Blutdrucksteigerung kann auftreten, wenn der Abbau der freigesetzten Katecholamine durch Monoaminoxidase-Hemmstoffe, z. B. Tranylcypromin, verhindert wird.

Auslösung und längeres Bestehenbleiben einer Angstsymptomatik, ähnelt manchmal dem Bild einer Schizophrenie.

Literatur

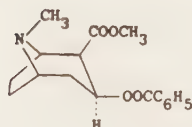
- 1 Adjuntantis GA, Coutselinis A, Dimopoulous
Fatal intoxication with amphetamines
Med Sci Law 15, 62-63, 1975
- 2 Beil H, Trojan A
Zur Problematik des Amphetaminil (AN¹^R)-Mißbrauchs
Münch Med Wschr 116, 2121, 1974
- 3 Bornkessel B
Leistungssteigerung mit Nebenwirkungen
Dtsch Apoth Z 21, 1114, 1987
- 4 Bron B
Ambulante Behandlung und Notfalltherapie bei jugendlichen Drogenabhängigen
Med Welt 18, 678-683, 1980

- 5 Bron B
Drogeninduzierte Intoxikation und Psychosen
Fortschr Med 4, 73-76, 1987
- 6 Dring LG, Smith RL, Williams RT
The metabolic fate of amphetamine in man and other species
Biochem J 116, 425-435, 1970
- 7 Estler C-J
Arzneimittel-Interferenzen am Zentralnervensystem an-
greifender Pharmaka
Fortschr Med 41, 1869-1872, 1983
- 8 Halbach H
Amphetamine
Dtsch Ärztebl 50, 2398-2404, 1981
- 9 Huizer H, Brussel H, Poortman van der Meer AJ
Di-(β -phenylisopropyl)amine in illicit amphetamine
J forens Sci 30, 427-438, 1985
- 10 Kramer JC
Amphetamine abuse
J A M A 201, 89-93, 1967
- 11 Kranz HA
Appetitzügler: DL-Norephedrin
Pharmaz Z 13, 781-782, 1986
- 12 Micozzi MS, Wetli CV
Intravenous amphetamine abuse, primary cerebral mucor-
mycosis, and acquired immuno deficiency
J forens Sci 30, 504-510, 1985
- 13 Richards HGH, Stephens A
Sudden death associated with taking of amphetamines
by an asthmatic
Med Sci Law 13, 35-38, 1973
- 14 Sanger DG, Humphreys J, Patel AC, Japp M, Osborne RGL
The significance of gas chromatographic impurity patherns
obtained from illicitly produced amphetamine
J forens Sci 28, 7-17, 1985
- 15 Shindler J, Schachter M, Brincat S, Parkes JD
Amphetamine, Mazindol, and Fencamfamin in narcolepsy
Brit Med J 290, 1167-1170, 1985

- 16 Suzuki O, Hattori H, Asano M
Detection of methamphetamine and amphetamine in a single
human hair by gas chromatography chemical ionization mass
spectrometry
J forens Sci 29, 611-617, 1984
- 17 Suzuki O, Hattori H, Asano M
Nails as useful materials for detection of metamphet-
amine or amphetamine abuse
J forens Sci 24, 9-16, 1984
- 18 Witschi M
d-Norpseudoephedrin
Schweiz Apoth Z 12, 297-298, 1977

3.2 Koffein

Chemische Formel



Synonyma

1-3-7-Trimethylxanthin

Coffein, Thein, Guaranin, Methyltheobromin

Beschaffenheit

Es handelt sich um ein weiß-kristallines, geschmackloses Pulver von bitterem Geschmack, löslich in Wasser, Ethanol, Aceton und Chloroform, leicht löslich in Pyrrol und Tetrahydrofuran. Die Lösungen reagieren neutral und schmecken schwach bitter.

Molekülmasse (MM): 194,19.

Schmelzpunkt: 238 °C, sublimiert bei 78 °C (2*).

Verwendung

Als Genußmittel:

Trinken von Kaffee, Tee, Coca-Cola. Eine Tasse Kaffee enthält, je nach Stärke der Zubereitung 50 mg, 100 mg bis 150 mg Koffein; eine Tasse Tee durchschnittlich 50 mg Koffein. In dem Erfrischungsgetränk "Coca-Cola" finden sich ca. 25 mg in der 200 ml Flasche.

Als Rauschmittel:

Von Jugendlichen werden Mokka, Tee, Coca-Cola sowie Stärkungsmittel, wie Aktivanad^(R), gefixt, 50 g bis 70 g Pulverkaffee gegessen (1*).

Zur therapeutischen Anwendung:

Bei Herz- und Kreislaufstörungen.

Bei Hirndurchblutungsstörungen:

Hier müssen zwei verschiedene Indikationsgebiete unterschieden werden.

1. Die therapeutische Anwendung der zerebral vaskulär tonussteigernden Wirkung bei akut auftretenden, auf Vasodilatation und verstärkter Pulsation beruhenden Kopfschmerzen, vor allem im Schmerzstadium der Migräne. Hier wird vorwiegend in Kombination mit einem weiteren zerebral konstriktorisch wirkenden Pharmakon verwendet (z. B. Cafergot^(R), 0,1 g Koffein + 1 mg Ergotamintartrat). Möglicherweise ist diese Wirkungskomponente des Koffeins neben der zentral erregenden Wirkung für den Kombinationseffekt von Koffein in analgetischen Mischungen von Bedeutung.
2. Die therapeutische Nutzung der Rückwirkung einer Steigerung der Herzauswurfleistung auf die Hirndurchblutung bei Vorliegen einer Zerebralsklerose mit weitgehendem Verlust einer autoregulativen Durchblutungsanpassung. Koffein ist daher in zahlreichen geriatrischen Kombinationspräparaten enthalten, wobei den zentral erregenden Wirkungen eine zusätzliche therapeutische Funktion bei der Behebung von durchblutungsbedingten Konzentrations- und Gedächtnisschwächen zukommt.

Vorkommen

Der Kaffeestrauch (*Coffea arabica* und andere Arten), in Abessinien einheimisch, wird überall in den Tropen kultiviert und enthält in den Samen ("Kaffeebohnen") durchschnittlich 1-2 % Koffein. Der Teestrauch (*Thea sinensis*), in Ostasien einheimisch, enthält in den Blättern ca. 2-5 % der Purinbase; im brasilianischen Mate, von *Ilex paraguariensis*, finden sich ähnliche Mengen.

Cola acuminata, in Afrika einheimisch, enthält in den Samen ("Kokanüsse") ca. 2 % Koffein. *Theobroma Cacao* enthält in den Samen (Semen Cacao) 0,05-0,48 % Koffein. *Paullinia sorbilis*, Guaranapaste, Brasilien (11*).

Präparate u. a.:

Coffeinum Compretten^(R), Cascan.

Percoffedrinol^(R) N Tabletten, Passauer.

Stoffwechselverhalten

Koffein wird im Gastrointestinaltrakt und parenteral rasch resorbiert, in alle Gewebe verteilt und verschieden stark (ca. 60 %) an Proteine gebunden. Es wird im Organismus teilweise demethyliert und oxydiert und schließlich entweder als Monomethylxanthine oder als Methylharnssäure ausgeschieden. Nur etwa 10 % werden renal unverändert eliminiert (4*, 1, 3, 6).

Wirkungscharakter

Koffein greift in mehrere molekulare Zellvorgänge ein: Es hat eine Adenosin-antagonistische Wirkung durch kompetitive Hemmung adenosinerger Rezeptoren, die vor allem im Gehirn bei der Einregulierung der Durchblutung und als Hemmstoffe der Freisetzung erregender Transmitter, ferner in der Autoregulation der Herzdurchblutung sowie bei der Steuerung der peripheren Noradrenalinfreisetzung (Hemmung) und der hormosensitiven Lipase (Hemmung) eine Rolle spielen. Koffein hemmt in hohen Konzentrationen die für den Abbau von cAMP verantwortliche intrazelluläre Phosphodiesterase. Es hat indirekte und direkte Wirkungen auf den transmembranalen Ca-Ioneneinstrom und die Freisetzung aus bzw. Rückbindung von Ca-Ionen in intrazelluläre Speicher.

Bei den erregenden Wirkungen auf das Zentralnervensystem sind zunächst die Rindengebiete, erst bei höherer Dosierung die Medulla oblongata, bei toxischen Dosen das Rückenmark betroffen. 1-2 Tassen Mokokakaffee, 2-4 Tassen Tee oder 1-1,5 l Coca-Cola führen zu einer deutlichen Beeinflussung psychischer Grundfunktionen wie Antrieb und Stimmung. Die Willkürmotorik ist gesteigert, das psychische Tempo ist beschleunigt, die Reaktionszeiten verkürzt (Assoziationsbahnung). Die Stimmungslage kann bei lebhafter psychomotorischer Resonanz (gesteigerte Atmung) bis zu ausgesprochener Euphorie angehoben werden. Der Lernprozeß ist erleichtert. Intensität und Dauer der Wirkungen hängen erstens

von der Ausgangslage ab; sie sind bei Ermüdung und Schläfrigkeit stärker ausgeprägt (Antiermüdungs- bzw. antihypnotischer Effekt), können jedoch bei starker Ausgangserregung des ZNS kaum nachgewiesen werden. Die Wirkungen sind zweitens toleranzabhängig und treten bei täglicher Mehrfachbelastung wesentlich schwächer als bei gelegentlicher Zufuhr auf. Medulläre Wirkungen werden bei Koffein vor allem nach parenteraler Darreichung (0,15-0,25 g) beobachtet und führen zur Stimulierung des Atemzentrums, der pressorischen Kreislaufzentren und der Vaguskerne, wobei die Reizschwelle gegenüber CO_2 bzw. intrazellulären H-Ionen herabgesetzt wird. Die Wirkung ist besonders stark bei Schädigung des Atemzentrums und unter der atemdepressiven Wirkung von Opiaten ausgeprägt. Rückenmarkswirkungen treten nur nach hohen Dosen (5-10 g) auf (4*).

Koffein wirkt auf das Herz positiv ino-, chrono- und dromotrop, wobei die positiv inotrope Wirkung auch von Stoffwechselwirkungen (Lipolyse, Glycogenolyse und Ansteigen des myokardialen Glucose-6-Phosphat-Gehaltes) begleitet wird. Es hat relaxierende Wirkungen auf die glatte Muskulatur der Gefäße und Bronchien (im Gegensatz zur Wirkung im Bereich anderer Gefäßgebiete erhöht Koffein den zerebralen Gefäßwiderstand. Der Konsum von mehr als 6 Tassen Kaffee am Tag erhöht das Risiko an koronarer Herzkrankung zu sterben). Diuretische Effekte sowie erregende Wirkungen auf verschiedene Sekretionsvorgänge (HCl-Sekretion im Magen, Katecholaminfreisetzung aus der Nebenniere) (4*).

Es gibt Hinweise darauf, daß ein Koffeingenuß von über 600 mg/Tag bei Schwangeren zu einer Erhöhung der Abort- und Frühgeburtsrate führt (4*). Eine übermäßige Koffeinaufnahme während der Schwangerschaft kann beim Fetus auch zu einem erniedrigten Geburtsgewicht führen, auch wenn am Termin entbunden wird (1).

Im Tierversuch konnte eine schwach teratogene Wirkung sehr hoher Koffeindosen nachgewiesen werden (4*).

Schon mäßige Koffeinemengen können Phobien und Panikzustände bei Patienten mit derartigen Leiden auslösen oder verstärken.

Toxizität

Letale Dosis LD): 60 mg/kg KG i.v., oral ab 1 g.

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Schwindel, Erbrechen, Durchfall (15), Kopfschmerzen, Unruhe, Angst, Dyspnoe, Tachykardie, Arrhythmie (14), Palpitationen, Hypertonie, Polyurie, Albuminurie, Hämaturie (9).

Bei höherer Dosierung:

Starke Erregung, Halluzinationen, Verwirrtheit, Photophobie, Muskelzittern, Koordinationsstörungen (11), epileptiforme Krämpfe, Lähmungen, Hyperthermie, Schock, Tachypnoe, Dyspnoe, Allergie, Herz- und Kreislaufversagen, Atemlähmung (1*, 7, 8, 10).

Chronisches Vergiftungsbild:

Neurasthenie, Muskelschwäche, Palpitationen, Ruhe- und Schlaflosigkeit, Obstipation, Tachykardie, Extrasystolie, nervöse Dyspepsie, Akne rosacea. Bei chronischem Abusus koffeinhaltiger Getränke oder Arzneimittel (Koffeinismus) kann eine Abhängigkeit mit milden Entzugerscheinungen (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Gereiztheit, Depression) auftreten (2).

Nachweis

Qualitativer Nachweis:

Murexid-Reaktion (5*),
Mikrokristalltests (5*).

Quantitativer Nachweis:

Papierchromatographie (5*),
Dünnschichtchromatographie (5*, 13),
Gaschromatographie (5*, 4),
Hochdruckflüssigkeitschromatographie (5*, 5, 12, 16),
Ultraviolett-Absorptionsspektrum (5*),
Infrarot-Absorptionsspektrum (5*),
Massenspektrometrie (5*),

Therapie

Akut:

Giftentfernung (Medizinalkohle 10 g oral).

Bei Erregung, Krämpfen, Diazepan oder Doxepin.

Eventuell künstliche Beatmung.

Schockprophylaxe, Plasma (expander).

Monitorkontrolle (EKG).

Chronisch:

Abrupt absetzen, ausschlafen lassen, bei Depressionen

Verhaltenstherapie (beschäftigen), physikalische Therapie,

Gymnastik.

Besonderheiten

Nur in extremen Fällen ist eine ärztliche Betreuung bzw.

Aufklärung nötig.

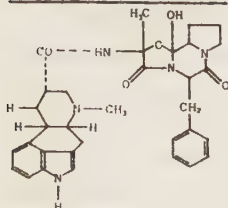
Literatur

- 1 Aldridge A, Aranda JV, Neims AH
Caffeine metabolism in the newborn
Clin Pharm Ther 25, 447-453, 1979
- 2 Alstott AL, Miller AJ, Forney RB
Report of a human fatality due to caffeine
J forens Sci 18, 135-137, 1973
- 3 Axelrod J, Reichenenthal J
The fate of caffeine in man and a method for its
estimation in biological material
J Pharm Exp Ther 107, 519-523, 1953
- 4 Bailey DG, Davis HL, Johnson GE
Improved theophylline serum analysis by an appropriate
internal standard for gas chromatography
J Chrom 121, 263-268, 1976
- 5 Blanchard J, Mohammadi JD, Conrad KA
Improved liquid-chromatographic determination of
caffeine in plasma
Clin Chem 26, 1351-1354, 1980
- 6 Cornish HH, Christman AA
A study of the metabolism of theobromine, theophylline
and caffeine in man
J Biol Chem 228, 315-323, 1957

- 7 Di Maio VJM, Garriott JC
Lethal caffeine poisoning in a child
J forens Sci 3, 275-278, 1974
- 8 Ippen H, Köhne K
Perkutane Coffeinvergiftung
Dtsch med Wschr 102, 1851, 1977
- 9 Jokela S, Vartianinen A
Caffeine poisoning
Acta Pharm Tox 15, 331-334, 1959
- 10 Kulkarni PB, Dorand RD
Caffeine toxicity in a neonate
Pediat 64, 254-255, 1979
- 11 McGee MB
Caffeine poisoning in a 10 year old female
J forens Sci 25, 29-32, 1980
- 12 Peat MA, Jennison TA, Chinn DM
Analysis of theophylline in serum and whole blood samples
by high-pressure liquid chromatography
J Anal Tox 1, 204-207, 1977
- 13 Routh RI, Shane NA, Arredondo EG, Paul WD
Determination of caffeine in serum and urine
Clin Chem 15, 661-668, 1969
- 14 Sullivan JL
Caffeine poisoning in an infant
J Pediat 90, 1022-1023, 1977
- 15 Turner JE, Cravey RH
A fatal ingestion of caffeine
Clin Tox 10, 341-344, 1977
- 16 Van der Meer C, Haas RE
Determination of caffeine in serum by straight-phase
high-performance liquid chromatography
J Chrom 182, 121-124, 1980

3.3 Dihydroergotamin

Chemische Formel



Synonyma

(5)-9,10-Dihydro-12-hydroxy-2-methyl-5-(phenylmethyl)-3,6-18ergotamantrion.

Beschaffenheit

Dihydroergotamin ist ein in 9,10-Stellung, d. h. im Lysergsäure-Teil hydriertes Ergotamin und gehört somit zur Gruppe der hydrierten Mutterkorn-Alkaloide vom Peptid-Typ. Es liegt in der bei Arzneimitteln üblichen Zubereitung als Tartrat oder meist als Methansulfonat (Mesilat) vor.

Es handelt sich um eine farblose bis gelbliche, feinkristalline Substanz; löslich in Alkoholen, schwer löslich in Wasser (5*).

Verwendung

In der Regel mißbräuchliche Verwendung als Migränemittel auf dem Boden einer Hypotonie.

Vorkommen

Alkaloid des Mutterkorns, *Secale cornutum*, die hauptsächlich auf Roggen vorkommende große, schwarze, harte Körner bildende Dauerform des kleinen Kernpilzes *Claviceps purpurea*.

Präparate u. a.:

- Agit^(R) depot Retardkapseln, Midy,
- Angionorm^(R) depot Retardkapseln, Schwabe-Farmasan,
- Angionorm^(R) retard Kapseln, Schwabe-Farmasan,
- Angionorm^(R) Tropflösung, Schwabe-Farmasan,
- DET MS^(R) Injektionslösung, Rentschler,
- DET MS^(R) retard Kapseln, Rentschler,
- DET MS^(R) Tabletten, Rentschler,
- DET MS^(R) Tropflösung, Rentschler,

DHE-Tablinen^(R) retard Tabletten, Beiersdorf-Tablinen,
Dihydergot^(R) forte Tabletten, Sandoz,
Dihydergot^(R) Injektionslösung s.c., i.m., i.v., Sandoz,
Dihydergot^(R) retard Tabletten, Sandoz,
Dihydergot^(R) Tabletten, Sandoz,
Dihydergot^(R) Tropflösung, Sandoz,
Endophleban^(R) Retardkapseln, Klinge,
Egomimet^(R) retard Retardkapseln, Klinge,
Ergomimet^(R) Tropfen, Klinge,
Ergont^(R) depot Tabletten, Desitin,
Ergont^(R) Retard-Tabletten, Desitin,
Ergont^(R) Tropflösung, Desitin,
Hydro-Tamin-ratiopharm^(R) 2,5/5,0 Retardkapseln, ratiopharm,
Morena^(R) Tabletten, Kettelhack Riker,
Tonopres^(R) forte Tabletten, Boehringer Ingelheim,
Tonopres^(R) Tropflösung, Boehringer Ingelheim.

Stoffwechselverhalten

Nach oraler Anwendung von Dihydergot^(R) werden etwa 30 % resorbiert. Die Resorption erfolgt schnell (Halbwertszeit 10-20 Minuten), maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 3 Stunden gemessen. Der Wirkstoff unterliegt in der Leber einem hohen first-pass-Effekt von 97 %. Bei der Bewertung der daraus resultierenden Bioverfügbarkeit (Größenordnung 1 %) ist jedoch zu berücksichtigen, daß der Hauptmetabolit 8'-Hydroxy-Dihydroergotamin selbst starke pharmakodynamische Effekte analog der Muttersubstanz aufweist und im Plasma in einer 5- bis 7fach höheren Konzentration als diese erscheint. Die aus dem zeitlichen Verlauf der Plasmaspiegel errechneten Halbwertszeiten betragen ca. 2 Stunden für die α -Phase und ca. 21 Stunden für die β -Phase.

Dihydroergotamin wird überwiegend in Form von Metaboliten biliär über die Fäzes ausgeschieden. Der Anteil der renalen Exkretion liegt nach intravenöser Applikation bei 10 %, nach oraler Gabe bei 1-3 % (9).

Wirkungscharakter

Dihydroergotamin zeichnet sich durch antagonistische Wirkungen auf das Gefäßsystem aus:

1. Dämpfung vasomotorischer Impulse in der Medulla oblongata durch Hemmung von α -Rezeptoren mit Vasodilatation; diese Wirkung tritt erst bei sehr hohen Dosen von Dihydroergotamin auf;
2. direkte Vasokonstriktion besonders auf die erschlaffte Venenmuskulatur (9, 11).

Toxizität

		LD ₅₀ (mg/kg KG)
Maus	i.v.	118-160
	s.c.	1170
	peroral	über 8000
Ratte	i.v.	110-130
	s.c.	über 500
	peroral	über 8000
Kaninchen	i.v.	25-37
	s.c.	über 60
	peroral	über 1000
Katze	s.c.	68-70
Taube	i.v.	31,5

Subakute Toxizität:

Bei einer Dosis von 200 mg/kg KG peroral blieb die körperliche Entwicklung der männlichen Tiere etwas zurück. Teratogenität konnte nicht festgestellt werden.

Therapeutische Dosis:

Erwachsene 1,5-3 mg oral, i.m., i.v.

Tägliche Maximaldosis (TMD) Erwachsene 12 mg.

Die Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt geschieht unvollständig und unregelmäßig. Die wirksame orale Dosis beträgt daher das 8-10fache der Dosis bei intramuskulärer Injektion. Dihydroergotamin ist weniger toxisch als Ergotamin bei gleichem Wirkungscharakter (1*).

Symptome, klinische Befunde

Ergotismus: Kopfschmerzen, Schwindel- und Angstgefühle, Ataxie, Bewußtlosigkeit; evtl. Erregungszustände, Halluzinationen, Delirien, Sehstörungen, Schlafstörungen, Miosis, Fieber, tonisch-klonische Krämpfe, Hemiplegie, Parästhesien, vorwiegend an Extremitäten, Schmerzen, Nekrosen, Gangrän (10, 14). Tachykardie, Bradykardie, Vorhofflimmern, QT-Verlängerung, Blutdrucksenkung bis zum Kreislaufkollaps; bei massiver Zufuhr ausgedehnte Gefäßspasmen (8), Raynaud-Syndromatik, zunächst Blutdrucksteigerung, Ischämie (4, 13), kalte Haut, bei Disponierten Thrombosen (auch Gehirn, Koronararterien); Dyspnoe, Koma, Atemlähmung. Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Leibschmerzen, Mundtrockenheit (2).

Miktionshemmung, Uteruskontraktionen (bis Uterusruptur). Bei chronischen Vergiftungen Kopfschmerzen, pektanginöse Beschwerden, Tremor, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Taubheit, Psychosen, Zunahme der uterinen Aktivität.

Entzündliche fibrotische Prozesse, z. B. wird Dihydroergotamin als Ursache von retroperitonealer Fibrose diskutiert (1*).

Nachweis

Dünnschichtchromatographie,
Ultraviolett-Absorptionsspektrum,
Ria.

Therapie

Akut:

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, Natrium sulfuricum und Aktivkohle. Bei ausgedehnten Gefäßspasmen Natriumnitroprussid-Infusion: Gesamtdosis 20-500 µg/min (0,5-8 µg/kg/min) intraarteriell (rascher Wirkungseintritt) oder intravenös (10-40 Stunden lang) (12). Zur Verhinderung einer Blausäurevergiftung durch Natriumnitroprussid zugleich Natriumthiosulfatgabe (vierstündliche 100 ml der 10 %igen Lösung i.v.) (1, 3, 5, 6). In leichten Fällen genügt Nitrolingual-Spray wiederholt. Bei Muskelschmerzen Calcium, bei Krämpfen Diazepam, bei Erbrechen Atropin (7).

Chronisch:

Langzeit-Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus.

Besonderheiten

Bei Ergotismus als Folge einer therapeutischen Migränetherapie zwingen die entzugsbedingten Kopfschmerzen immer wieder zu einer Wiedereinnahme der Noxe. Um einen Rückfall zu verhindern muß neben einem wirkungsvollen Analgetikum ohne hohem Suchtpotential (Metamizol, Acetylsalicylsäure) unbedingt das autogene Training zur Anfallskupierung erlernt werden.

Literatur

- 1 Aellig NH
Investigation of the Venoconstrictor Effect of 8-Hydroxy-dihydroergotamine, the Main Metabolite of Dihydroergotamine, in Man
Eur J Clin Pharmacol 26, 239, 1984
- 2 Van de Berg E
Ergotism - a severe complication of drug prevention of thromboembolism (letter)
Dtsch Med Wschr 18, 716-718, 1982
- 3 Carliner NH, Denune DP, Finch CS, Goldberg LI
Sodium nitroprusside treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia
J A M A 227, 308-309, 1974
- 4 Cobauch DS
Prazosin treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia
J A M A 244, 1360, 1980
- 5 Eurin B, Samil K, Rouby JJ, Glaser P
Ergot and sodium nitroprusside
New Engl J Med 298, 632-633, 1978
- 6 Husted JW, Ring EJ, Hirsh LF
Intraarterial nitroprusside treatment for ergotism
Am J Roentgenol 131, 1090-1092, 1978
- 7 Husum B, Berthelsen P, Metz P, Rasmussen JP
Different approaches to the treatment of ergotism: A review of three cases
Angiology 31, 650-653, 1980

- 8 Maples M, Mulherin JL, Harris J, Dale A
Arterial complication of ergotism
Am Surg 47, 224-227, 1981
- 9 De Marées H, Welzel D, de Marées A, Klotz U, Tiedjen KU, Knaup G
Relationship Between the Venoconstrictor Activity of Dihydroergotamine and Its Pharmacokinetics During Acute and Chronic Oral Dosing
Eur J Clin Pharmacol 30, 685-689, 1986
- 10 Pigran Serrallach C
Peripheral gangrene following iatrogenic ergotism
Med Clin 2, 85-86, 1981
- 11 Rudofsky G
Nachweis der ganztägigen Wirksamkeit einer s.c. Akutgabe von Dihydroergotamin
Herz/Kreislauf 11, 616-619, 1985
- 12 Schulz V
Behandlung des Ergotismus
Fortschr Med 8, 189-190, 1984
- 13 Schulze-Bergmann G
Akuter Ergotismus als Ursache schwerer Extremitätenischämie
Herz/Kreislauf 8, 321-325, 1976
- 14 Seemann W-R, Urbanyi B, Mathias K, Walter K
Ergotamin-bedingter Extremitätenspasmus mit Fußrücken-gangrän
Münch med Wschr 125, 506-508, 1983

4 Kath-Typ

Definition:

Mäßige, aber oft anhaltende psychische Abhängigkeit.

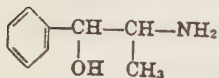
Fehlen körperlicher Abhängigkeit.

Keine Toleranzentwicklung (12*).

4.1 Kath

Chemische Formel

Cathin, wirksamste Alkaloid des Kath (d-Nor-Isoephedrin).



Synonyma

Kat, Qat

Beschaffenheit

Hauptwirkstoffe: 0,09 % Alkaloide; Cathinon, das beim Welken der Blätter in Cathin $C_9H_{13}NO$ übergeht, Cathinin, Cathidin, L-Ephedrin und Edulin. Cathin wurde als d-Nor-Isoephedrin identifiziert. Ätherisches Öl in Spuren.

Ein Kilo frischer Kath-Blätter enthält 2,7 g Cathin, 3,2 g Cathidin, 1,5 g Cathinin (11*).

Verwendung

Als Rauschdroge, als Genußmittel.

Kath wird bei den Jemeniten hauptsächlich gekaut. Mehrere Blätter werden vom Kathbündel gepflückt und als kleiner Kloß in die Backentaschen gesteckt, dazu wird viel getrunken und nach ca. 15 Minuten, wenn die Blätter ausgesogen sind, ausgespuckt. 100-200 g Droge wird pro Person konsumiert.

In Südafrika bereitet man mit 5-15 g Kath auf 1 l Wasser einen Tee.

Als Paste wird es in Äthiopien (trockenes Kath, Honig, wenig Wasser) und in Tanganjika (gemahlenes Kath, Zucker, Gewürze) zubereitet und geraucht.

Wegen seiner geringen Haltbarkeit kann Kath praktisch nicht nach Deutschland gebracht werden (12*).

Vorkommen

Die Hauptanbaugebiete des Kathstrauches (*Catha edulis*), Familie der Spindelbaumgewächse (Celestraceae) liegen in Äthiopien und in den bergigen Gegenden des Jemen in Höhen von 900-1200 m. Der Strauch wächst außerdem in West- und Südafrika, Arabien, Palästina, Turkestan und Afghanistan. Die erste Blatternte erfolgt nach 3-4 Jahren (2).

Wirkungscharakter

Die Wirkung gleicht jener der Weckamine (11*): Müdigkeit verschwindet, Euphorie und schwache Erregung stellen sich ein, körperliche Arbeit und Reden werden leichter, das Hungergefühl wird zurückgedrängt. Es entwickelt sich eine mäßige, aber oft anhaltende psychische Abhängigkeit. Körperliche Abhängigkeit fehlt, keine Toleranzentwicklung. Die gewohnheitsmäßige und insbesondere die übermäßige Anwendung von Kath kann auch wegen der Nicht-Amphetaminbestandteile (Tannine) die Gesundheit des Einzelnen schädigen (12*).

Symptome, klinische Befunde

Mydriasis, Magenkrämpfe, Obstipation, Gingivitis, Rausch, Euphorie, Appetitlosigkeit, Erregungszustände, vermindertes Kritikvermögen, Libidoverlust.

Eine Abhängigkeit tritt erst nach 15-90 Tagen auf, die zur Herabsetzung der Widerstandskraft des Körpers und zum körperlichen und geistigen Zusammenbruch führt (1).

Entzug

Bei starken Kauern treten paranoide Alpträume und Körperzittern über mehrere Tage hinweg auf.

Nachweis

Dünnschichtchromatographie,
Emit oder TDX Amphetamine.

Therapie

Absetzen, Vitalthherapie (Beatmung, Kreislauf),
Sedieren (Doxepin),
Fürsorge (Schutz vor Selbstgefährdung).

Nur bei ausgeprägter anticholinerger Symptomatik (Mydriasis, Herzrhythmusstörungen, Halluzinationen, Atemdepression) Antidot, Physostigminsalicylat.

Bei schwerer Abhängigkeit Entwöhnung (wie Barbiturate).

Besonderheiten

Psychiatrisch Ausschluß einer endogenen Psychose.

Literatur

- 1 Abbasy MA
The habitual use of "Qat"
Int J Proph Med Sozialhyg 1, 20-22, 1957
- 2 QéDan S, Ritzerfeld W
Die Genuß- und Rauschgiftdroge Kath
Münch Med Wschr 114, 1290-1295, 1972

Verwendung

Als Lokalanästhetikum am Auge (wenn Mydriasis erwünscht; 1-4 %ige Lösungen, manchmal mit Homatropin kombiniert) und in der Nase (Schleimhutanästhesie).

Als Rauschmittel: Meist parenterale Applikation bei Drogensüchtigen (als wässrige Lösung subcutan oder i.v. manchmal zusammen mit einem Opiat ("Speedball") oder nasale Aufnahme (Schnupfen als Pulver, "koksen"); auch oraler Gebrauch (Einreiben in das Zahnfleisch, Trinken von Kokawein, Kauen von Kokapaste, Kauen von Kokablättern) ist möglich und Inhalation des Rauches in Form der freien Base (6).

Häufig Kombination mit anderen Drogen (Heroin, LSD, Kokain-Cocktail: "Crack" aus Kokain, Alkohol und Backpulver).

Vorkommen

Erythroxylaceae in tropischen Gebirgslagen (600-2000 m) Südamerikas und Javas. Als Haupterzeuger gelten gegenwärtig Bolivien, Kolumbien, Peru und Java. Die Blätter enthalten 0,7-2,5 % eine Alkaloidgemisches aus Kokain und Cuskygrin. In den Blättern der auf Java vorkommenden Erythroxylaceae ist Ekgonin nicht mit Benzoesäure, sondern mit Zimtsäure verestert. Den illegalen Proben werden oft als Streckmittel synthetische Lokalanästhetika oder Zucker zugesetzt (6).

Stoffwechselverhalten

Kokain wird subcutan und von den Schleimhäuten leicht resorbiert, jedoch langsam, da Vasokonstriktion induziert wird. Nach oraler Gabe ist die Resorption deutlich geringer als nach Schnupfen oder Rauchen, weil ein Teil des Kokains im Magen-Darmtrakt zerstört wird. Bei parenteraler Applikation ist der Wirkungseintritt schnell, die Wirkdauer beträgt 15-60 Minuten (Mißbraucher injizieren sich ggf. alle 15 Minuten neuen Stoff).

Kokain wird in der Leber, möglicherweise aber auch durch die Pseudocholinesterase des Serums hydroxyliert und vornehmlich als Benzylecgonin eliminiert (6). Im Urin werden in

Abhängigkeit vom pH-Wert innerhalb 24 Stunden ca. 1-9 % unverändertes Kokain ausgeschieden, neben Benzoyllecgonin (ca. 35-54 %), Ecgoninmethylester (ca. 32-49 %) und Econin (nicht quantitativ bestimmt) (3*, 15).

Wirkungscharakter

Neben der Lokalanästhesie hat Kokain vor allem sympathomimetischen Wirkungen. Sein Einfluß auf das Zentralnervensystem scheint es durch Blockierung der Noradrenalin-speicherung in den Nervenendigungen und durch eine etwas vermehrte Freisetzung des Transmitters aus den Speicherorganellen zu entfalten. Es wirkt dopaminerg und damit zentral stimulierend (dadurch verstärkte Wachheit, Euphorie und ein Gefühl von psychischer und physischer Stärke). Es senkt die Krampfschwelle des Zentralnervensystems (16).

Bei einmaligem Konsum (Kokainrausch) lassen sich die psychischen Wirkungen in drei aufeinanderfolgende Abschnitte einteilen:

Euphorisches Stadium:

gehobene Stimmung, Antriebssteigerung, Angstabbau, erhöhte Kontaktfähigkeit, beschleunigte Denkabläufe, gehobenes Selbstgefühl, angeregte Sexualität, allgemeine Aktivitätssteigerung.

Rauschstadium:

Halluzinationen, vor allem akustischer, aber auch optischer Art, allmähliches Abklingen der oben beschriebenen Wirkungen.

Depressives Stadium:

Auftreten von Angst, Niedergeschlagenheit, depressive Verstimmung, Schuldgefühle, Selbstvorwürfe, Drang zur Wiederholung des Kokainkonsums, Suizidgedanken, Verfolgungsideen (16).

Im körperlichen Bereich dominieren sympathomimetische Herz- und Kreislaufwirkungen:

Beschleunigung der Herzfrequenz, erhöhter Blutdruck, Vaskonstriktion, erhöhte Atemfrequenz, erhöhte Körpertemperatur,

Pupillenerweiterung, erniedrigte Krampfschwelle, erhöhte körperliche Leistungsbereitschaft (6, 16).

Bei chronischem Konsum tritt Abhängigkeit vom Kokaintyp auf, die durch starke psychische bei fehlender körperlicher Abhängigkeit und ausgeprägter Tendenz zu Dosissteigerung besteht (13).

Körperliche Wirkungen:

Nasenschleimhautveränderungen, Leberschäden, Krampfanfälle, körperlicher Niedergang.

Psychische Wirkungen:

psychische Abhängigkeit, Toleranzbildung (im Tierversuch nachgewiesen), Antriebsstörungen, Konzentrationsstörungen, taktile und akustische Halluzinationen, optische Verkennungen, paranoide Erlebnisumformungen, affektive Nivellierung, amotivationale Umformungen, soziale Entordnung, Depravation, Psychosen.

Zu den körperlichen Wirkungen sind außerdem zu rechnen: Akuter Myocardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Ruptur der Aorta ascendens, Komplikationen im zentralen Nervensystem (z. B. Subarachnoidalblutungen) (18), intestinale Ischämie, Impotenz, geburtshilfliche Komplikationen können auftreten: Kokainmißbrauch schwangerer Frauen verringert deutlich das Geburtsgewicht, erhöht die Rate an Totgeburten im Zusammenhang mit Placentaablösungen und ist auch mit einer gesteigerten Rate von kongenitalen Mißbildungen verbunden (4). Wahrscheinlich wird durch Vasokonstriktion, plötzlichen Hochdruck oder Herzarrhythmien die Blutversorgung des fetalen Gewebes unterbrochen, wenn Frauen Kokain nehmen. Kokainaufnahme ist auch durch die Muttermilch möglich (Symptome beim Baby: Erbrechen und Durchfall) (16).

Toxizität

Übliche Dosis: 0,8-1,6 g

Effektive Dosis: 0,1 g

Letale Dosis: ab 0,2 g parenteral, peros ab 1-2 g.

Bei Abhängigkeit Dosissteigerung auf das ca. 100fache möglich!

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Im Gegensatz zu Atropinderivaten keine rote, trockene Haut und Schleimhäute, keine Akkommodationslähmung.

Tachykardie, Mydriasis, Exophthalmus, Blässe, verstärkte Peristaltik, Hyperthermie, Lähmung der sensiblen und motorischen Nerven, Koordinationsstörungen, epileptische Krämpfe, Hypertonie, Atemlähmung, Schock, Herzversagen, Anaphylaktischer Schock (2, 5, 7, 19).

Psychisch:

Erregung, Unruhe, Bewegungsdrang, Überheblichkeit, Logorrhoe, Aggression, Angst; nach etwa einer Stunde: Kater, Depression, Suizidalität, optische Halluzinationen (Tierchen), unterdrücktes Hungergefühl (1*, 12).

Bei chronischer Intoxikation:

Herzklopfen, Ohnmachtsanfälle, Schlaflosigkeit, Lungenschäden, Pneumomediastinum, Pneumopericard, sexuelle Störungen
Verlust des Geruchsinns, Atrophie der Nasenschleimhaut, Nekrose und Perforation des Nasenseptums, leichenartige Gesichtsfarbe, Abnahme von Gedächtnis und Willenskraft, Euphorie, Dysphorie, Depression, paranoide Psychose (20), körperlicher und geistiger Verfall.

Entzug

Delirium mit Angst, Schlaflosigkeit, Tachykardie, Dyspnoe, Apathie, Gewichtsabnahme (Erbrechen, Durchfälle) (1*).

Nachweis

Gaschromatographie (1*, 3, 8, 17),
Dünnschichtchromatographie (9, 10),
Hochdruckflüssigkeitschromatographie (3*),
Massenspektrometrie (1*, 11),
Emit (1*),
Ria (14),
Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay (FPIA),
TDX.

Therapie

Künstliche Beatmung, eventuell Intubation.

Plasma (expander) im Schock.

Bei Halluzinationen Antidot Physostigmin (Anticholinium^(R) 2 mg i.m.), Wiederholung bei Bedarf.

Bei Entzug wegen Selbstmordgefahr überwachen (eventuell geschlossene Station), Doxepin (50-200 mg oral).

Bei Hirnödem Haes 10 % und Corticoide.

Besonderheiten

Besonders gefährdet sind Personen mit Pseudocholinesterasemangel, da dieses Enzym essentiell für die Verstoffwechslung von Kokain ist.

Lebenslänglich Vorsicht bei Alkohol und Sedativa wegen Gefahr der Suchtverlagerung!

Literatur

- 1 Barnett G, Hawks R, Resnick R
Cocaine pharmacokinetic in humans
J Ethnopharm 3, 353-366, 1981
- 2 Bednarczyk LR, Gressmann, Wymer RL
Two cocaine-induced fatalities
J Anal Tox 4, 263-265, 1980
- 3 Beyer KH, Martz S
Cocainnachweis im Urin
Dtsch Apoth Z 41, 2037-2039, 1987
- 4 Bingol N, Fuchs M, Diaz V
Teratogenicity of cocaine in humans
J Pediatr 110, 93-96, 1987
- 5 Cregler LL, Mark H
Medical Complication of Cocaine Abuse
New Engl J 315, 1495, 1986
- 6 Coper H
Cocain und Cocainismus
Dtsch Ärztebl 5, 173-180, 1981
- 7 DiMaio VJM, Garriott JC
Four deaths due to intravenous injection of cocaine
For Sci Int 12, 119-125, 1978

- 8 Finkle BS, McCloskey KL
The forensic toxicology of Cocaine (1971-1976)
J forens Sci 23, 173-189, 1978
- 9 Holmstedt B, Lindgren J, Rivier L, Plowman T
Cocaine in blood of coca chewers
J Ethnopharm 1, 69-78, 1979
- 10 Javaid JI, Fischman MW, Schuster CR
Cocaine plasma concentrations: reaction to physiological
and subjective effects in humans
Science 202, 227-228, 1978
- 11 Jindal SP, Lutz T, Vestergaard P
Mass spectrometric determination of cocaine and its
biologically active metabolite, norcocaine, in human urine
Biomed Mass Spec 5, 658-663, 1978
- 12 Lundberg GD, Garriott JC, Reynolds PC
Cocaine-related death
J forens Sci 22, 402-408, 1977
- 13 Megger W
Massive psychische Abhängigkeit ... Cocain-Cocainismus
Kriminalistik 37, 62-69, 1983
- 14 Mule SJ, Jukofsky D, Kogan M
Evaluation of radioimmunoassay for benzoylecgonine (a
cocaine metabolite) in human urine
Clin Chem 23, 796-801, 1977
- 15 Price KR
Fatal cocaine poisoning
J forens Sci Soc 14, 329-333, 1974
- 16 Täschner K-L
Kokain - Schnee von gestern?
Inform Arzt 15, 33-40, 1983
- 17 Valentour JC, Aggarwal V, McGree MP, Goza SW
Cocaine and benzoylecgonine determinations in postmortem
samples by gas chromatography
J Anal Tox 2, 134-137, 1978
- 18 Van Dyke C, Jatlow P, Ungerer J
Oral cocaine: plasma concentrations and central effects
Science 200, 211-213, 1978
- 19 Wetli CV, Wright RK
Death caused by recreational cocaine use
J A M A 241, 2519-2522, 1979

- 20 Wetli CV, Fishbain DA
Cocaine-induced psychosis and sudden death in recreational
cocaine users
J forens Sci 30, 873-880, 1985
- 21 Wilkinson P, Van Dyke C, Jatlow P
Intranasal and oral cocaine kinetics
Clin Pharm Ther 27, 386-394, 1980

6 Cannabis-Typ

Definition:

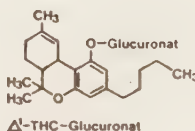
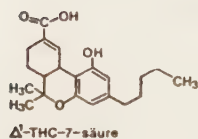
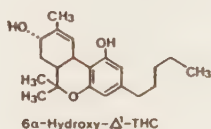
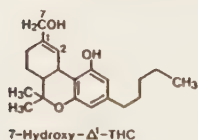
Mäßige bis starke psychische Abhängigkeit wegen der erwünschten subjektiven Effekte.

Fehlen körperlicher Abhängigkeit, so daß es beim Absetzen der Droge kein charakteristisches Abstinenzsyndrom gibt.

Geringe Tendenz die Dosis zu steigern, und kein Beweis für Toleranzentwicklung (12*).

6.1 Cannabis

Chemische Formel



Synonyma

Haschisch, Marihuana.

Im Szenenjargon werden folgende Ausdrücke gebraucht:

Bar (fester Marihuana-Block, bestehend aus Marihuana, Zucker, Cola), bendsch (in der arabischen Sprache gebräuchliche Bezeichnung für Haschisch), Bhang (arabische Bezeichnung für Haschisch, auch für Haschisch-Zubereitungen und Verarbeitungen), brock (1 kg gepreßtes Haschisch), brown, brown stuff, Canape (italienische Bezeichnung, Charas, chauvre indian (französische Bezeichnung), chicago grün (Marihuana grüngesfärbt), Churrus (indische Bezeichnung), Dagga (mittelafrikanische Bezeichnung), dinky dows (Marihuana-Zigaretten), dope, gage, gandscha (indischer Hanf), Ganja (indische Bezeichnung), gate, Gras, Grass, greenstuff, griffs, Hasch, hash, Hay (minderwertiges Marihuana), hemp, Heu, key, Kif

(nordafrikanische Bezeichnung), manicure (hochwertiges Marihuana), Marie-Johanna, matchbox (auf der Straße gehandelte Menge von Marihuana für ca. 6 Zigaretten ausreichend), Mexican brown (reines Marihuana aus Mexiko), muggles (Marihuana-Zigaretten), Mussolini (stark wirkende Haschisch-Sorten), Panama red (Marihuana aus Mittelamerika), piece, pot, pott, Reefer (Haschisch-Zigarette), Sahara Nr. 1 (geringwertiges Haschisch), shit, splim, stick, Stoff, sweet lucy, tea, Texas tea, weed.

Beschaffenheit

Die in den einzelnen Zubereitungen in wechselnden Mengen enthaltenen Inhaltsstoffe werden als Cannabinoide bezeichnet, deren Bildung in der Pflanze weitgehend beeinflusst wird von Klima und Wachstumsbedingungen. (3R,4R-) Δ^1 -Tetrahydrocannabinol (Δ^1 -THC) ist der Hauptträger der psychotropen Wirkung. Δ^1 -Tetrahydrocannabinol (Δ^6 -THC) ist ebenfalls psychotrop, entsteht aber erst bei der Lagerung von Haschisch als Artefakt. Cannabidiol (CBD) kann als Vorstufe von Δ^1 -THC betrachtet werden, und Cannabinol (CBN) ist das endgültige Oxydationsprodukt von Δ^1 -und Δ^6 -THC. Sein Gehalt nimmt bei der Alterung der Droge zu, der THC-Gehalt sinkt. CBD und CBN sind psychisch inaktiv. Neben diesen vier Hauptkomponenten enthält Haschisch etwa 30 weitere, chemisch ähnlich gebaute Cannabinoide, eine Reihe von Zuckern, Flavoiden und Alkaloiden, die nur in geringen Mengen vorkommen und für die psychotrope Wirkung der Droge bedeutungslos sind. Die vorstehend genannten Cannabinoide sind praktisch wasserunlöslich, leicht löslich in unpolaren Lösungsmitteln. Schmelzpunkt-Bestimmungen sind technisch kaum möglich, da die vor genannten Hauptwirkstoffe nie völlig rein aus Haschisch isoliert werden können (5*).

Verwendung

Rauchen in reiner Form oder vermischt in Zigaretten (joint) oder in einer besonderen Pfeife:

Über den Magen-Darm-Trakt: Kauen, Zubereitung als Tee, Zusatz zu Getränken und Speisen (Haschisch Gebäck/Konfekt)

(10, 11).

Selten trotz Wasserunlöslichkeit i.v.-Applikation. Meistens wird die Substanz in Gemeinschaft aufgenommen.

Zur therapeutischen Anwendung werden derzeit die Wirkungen der Cannabinoide klinisch geprüft: Antiemetische Wirkung bei Zytostatika-induziertem Erbrechen (12), analgetische, antispastische und antikonvulsive Wirkung sowie die Senkung des Augeninnendruckes bei Glaukom (6, 12). Das Ziel der Cannabinoid Forschung ist die Abtrennung spezifischer pharmakologischer Wirkungen von unerwünschten psychotropen Effekten. Anbau von Hanfpflanzen zur Fasergewinnung.

Vorkommen

Verarbeitungen der Hanfpflanze (heimisch in Südindien: *Cannabis sativa/indica*), die auf verschiedenen Stengeln weibliche und männliche Blüten trägt; bei den weiblichen Blüten bilden sich zur Zeit der Blüte Drüsenhaare, die ein Harz mit dem Wirkstoff Cannabiol absondern (auch die männlichen Pflanzen produzieren das Harz, aber nur in sehr geringer Menge) (11*).

Der Anbau ist in jeder gemäßigten bis heißen Zone möglich (1). In Amerika als Marihuana: Blätter, obere Abschnitte der Blüten, Stengel, Samen, grob zerkleinert ("flower top"), Spitzenerzeugnis: Sinsemilla; "Thaisticks".

In Asien und Afrika als Haschisch: Verpreßtes Cannabis-Harz in Platten, als Pulver; Haschisch-Öl, 7-10 mal so stark wie Marihuana (mit Alkohol oder Benzin hergestellter Haschisch-extrakt, der bis zu 80 % Δ^1 -THC enthält, Haschischöl kann in nicht wässriger Lösung als injizierbare Substanz dienen) (13*). Haschischarten:

Starke und milde Sorten (3*); je Anbaugebiet erhebliche Unterschiede im Wirkstoffgehalt (3-35 %).

Name	Herkunft	Verpackung/Bemerkung
Grüner Türke bzw. heller Türke	Hochland der Türkei, Nordafrika, Kolumbien	in Klarsichtfolien; Farbe: grünlich-grau (wie getr. Minze)
Roter Libanese	Libanon Gebirge	in flachgepreßten Leinenbeuteln; Farbe: rötlich-braun; Harzgehalt doppelt wie Grüner Türke
Schwarzer Afghane Afghane	Indien, Pakistan, Afghanistan	nicht festgelegt; Farbe: schwarz (schwarz- braun); Harzgehalt vierfach wie Grüner Türke
Schimmelfafghane bzw. dunkel- brauner Pakistani	wie vor	wie vor; Farbe: grau-schwarz- braun, durch toxiko- logischen Schimmel- pilz

Marihuanaarten:

"Kongo-Gras", "Kenia-Gras", "Acapulco Gold"

Stoffwechselverhalten

Beim Rauchen tritt der Rausch nach wenigen Minuten ein; Plasma-Maximum nach 10-30 Minuten, Wirkdauer ca. 2-3 Stunden (je nach Dosis aber auch bis zu 12 Stunden). Per os eingenommen Latenz zwischen 1/2 und 2 Stunden möglich; Wirkdauer ca. 3-5 Stunden. Um einen gleichartigen Rauschzustand zu erzielen ist bei oraler Aufnahme die benötigte Cannabismenge ca. 2-3 mal höher als beim Rauchen (13*).

Tetrahydrocannabinol (THC) ist nahezu wasserunlöslich und kann nicht in unveränderter Form ausgeschieden werden. Die Substanz wird in der Leber (und in anderen Geweben) mono- oder dihydroxyliert, zu THC-Säuren oxidiert und mit Glucuronsäure konjugiert. Der lipophile Charakter von THC führt zu einer Akkumulation im Organismus. THC verschwindet nach anfänglich hohen Konzentrationen rasch aus dem Plasma und sammelt sich in der Lunge, Leber und Milz und schließlich in den Fettgeweben, aus denen es langsam wieder abge-

geben wird. Diese letzte Phase hat eine Halbwertszeit von 7 Tagen. Ungefähr 80 % einer THC-Dosis werden innerhalb von 5 Tagen eliminiert, und zwar zu 80 % mit den Faeces, der Rest mit dem Urin (2, 4, 17).

Wirkungscharakter

Der Mechanismus der psychotropen Wirkung der Droge ist noch unbekannt. Gegenwärtig werden 2 Hypothesen diskutiert:

Die Membransynthese:

Nach ihr geht das lipophile Δ^1 -THC in der Lipidphase des Neurolemms in Lösung und verändert deren Fluidität und Permeabilität, ein Effekt der der allgemeinen Theorie der Narkose entspricht.

Die Rezeptortheorie:

Wechselwirkung mit einem spezifischen neuronalen THC-Rezeptor (18).

Die psychischen Wirkungen bei einmaligem Konsum von Haschisch zeigen in der Regel einen typischen Rauschverlauf (13*, 13, 18):

1. Gehobene Stimmung, Heiterkeit, Euphorie,
2. Denkstörungen: bruchstückhaftes Denken, Herabsetzen der gedanklichen Speicherungsfähigkeit, Verlust der Erlebniskontinuität, Ordnung nach assoziativen Gesichtspunkten, ideeflüchtiges Denken,
3. Verminderter Antrieb, Passivität, Apathie, Lethargie,
4. Störungen der Konzentration und der Aufmerksamkeit: erhöhte Ablenkbarkeit, abnorme Reizoffenheit (Störungen des Kurzgedächtnisses,
5. Abnorme Fokussierung der Wahrnehmung: Ausrichtung auf irrelevante Nebenreize,
6. Pathologische Wahrnehmungsstörungen: Illusionen, Pseudohalluzinationen, Synästhesien,
7. Gedächtnis- und Erinnerungsstörungen (Langzeitgedächtnis)
8. Körperschemastörungen
9. Kritischschwäche (erhöhte Risikobereitschaft)
10. Störungen der Psychomotorik: Verändertes Ausdrucksverhalten (Mimik, Gestik) (13*).

Bei atypischen Rauschverläufen kann es zu verlängerten Rauschzuständen kommen ("psychedelic afterglow"), bei denen die drogeninduzierten Erlebnisse über wenige Tage fortbestehen. Auf Grund zu hoher Dosierungen, äußerer Störfaktoren (setting) und persönlichkeitsbedingter intrapsychischer Konflikte (set) kann als Komplikation ein Horror- oder Bad-Trip eintreten: Entfremdungserlebnisse und Verwirrheitszustände, Todesängste und die Befürchtung "auszuklinken" und "verrückt" zu werden, können zu völlig unkontrollierten Reaktionen führen; suizidale Impulse können freigesetzt werden. Flash-back-Phänomene oder Echo-Psychosen, akute toxische Psychosen sowie durch Drogen ausgelöste und dann eigengesetzlich ablaufende Psychosen stellen weitere Komplikationen bei atypischen Rauschverläufen dar (3, 5). Körperliche Wirkungen bei einmaligen Konsum von Haschisch: Gesteigerte Herzfrequenz, "Herzklopfen", gesteigerter Blutdruck, vermehrter Hunger/Appetit, vermehrter Durst, Schläfrigkeit/Müdigkeit, kalte Akren, Kopfschmerz, Übelkeit, Brechreiz/Erbrechen, Mydriasis, Reflexsteigerung, Parästhesien, Tremor, Ataxie (13*, 18).

Meist treten jedoch bei cannabisungewohnten Personen beim ersten Konsum keinerlei Drogenwirkungen auf, weil es zunächst nur zu einer sehr langsamen Umsetzung des zugeführten THC im Organismus kommt. Erst bei mehrfachem Konsum sind die Leberzellen imstande, in nennenswertem Ausmaß und in der erforderlichen kurzen Zeit diejenigen Stoffwechselprozesse zu unterhalten, die erforderlich sind, um die Voraussetzungen einer psychotropen Wirkung herbeizuführen (15).

Bei Dauerkonsum von Cannabis kann eine Abhängigkeit vom Cannabistyp entstehen: Psychische Abhängigkeit, geringe Tendenz zur Dosissteigerung, Toleranzbildung gegen die wesentlichen Wirkungen der Droge.

Weitere psychische Wirkungen:

Euphorisch gehobene Stimmungslage, allgemeine Antriebsverminderung (Mangel an Initiative, Spontanität, Interesse), Störungen des Kurzzeit- und des Langzeitgedächtnisses (Konzentrations- und Gedächtnisstörungen), Kritikschwäche,

Scheintiefsinn, Einstellungs- und Haltungsveränderungen ("Wesensänderung"), in Richtung vermehrter Selbstzuwendung, Selbstbeobachtung und Selbstbeschäftigung (Rückzug auf die eigene Person), Mangel an sozialem Interesse, Abwendung von Leistungsverpflichtungen (13*, 18).

Körperliche Wirkungen bei Dauerkonsum von Haschisch: Lungen- und Bronchialerkrankungen, Herz-Kreislauf-Störungen, Veränderungen am Immunsystem, Leberschäden, EEG-Veränderungen als Ausdruck von Hirnfunktionsstörungen, endokrine Störungen, sexuelle Störungen, Auswirkungen auf Schwangerschaft, Geburt und Neugeborene, Hirnschäden, Chromosomenveränderungen, Pharyngitis, Konjunktivitis, Bronchitis, Schläfrigkeit/Müdigkeit, Parästhesien, Ataxie (13*, 18).

Von den tatsächlichen Wirkungen bei Dauerkonsum sollte man sogenannte Pseudowirkungen trennen (subjektiv vorhandene, indessen objektiv nicht nachprüfbare Wirkungen):

Bewußtseinserweiterung, erhöhte geistige Produktivität, erhöhte künstlerische Kreativität, anders nicht erlebbare Erkenntnis- und Erfahrungsbereicherung, erhöhte (rationale) Reflexionsfähigkeit, besondere Klarheit des Denkens und Erlebens, politische Solidarisierungseffekte, emanzipatorische Effekte ("Haschisch befreit").

Interaktionen:

Es kann zu starken Wechselwirkungen zwischen THC und zufällig im Organismus vorhandenen Medikamenten kommen, etwa dem in vielen Schmerz- und fiebersenkenden Mitteln enthaltenen Aminopyrin. Diese Interaktionen des THC mit anderen Substanzen sind noch weitgehend unaufgeklärt (18).

Toxizität

Einzeldosis (ED): 5-15 mg.

Die akute Letaldosis bei oraler Verabreichung liegt bei der Maus bei 0,5 g/kg, bei der Ratte bei 0,67 g/kg.

Die akute Toxizität ist relativ gering, d. h. der Abstand zwischen der rauscherzeugenden und der toxischen Dosis scheint groß zu sein. Dies trifft auf die pflanzlichen Formen

der Droge zu. Gefährlicher ist der Konsum von "Haschisch-Öl", weil wesentlich höhere Dosierungen möglich sind.

Symptome, klinische Befunde

Akute Intoxikation:

Tachykardie, Konjunktivitis, evtl. Mydriasis, Uvulaödem, Hungergefühl, Hypothermie, Brennen im Hals, Laryngitis, Bronchitis (16), Reizhusten, Tränenfluß, Kopfschmerzen, Hypotonie, Analgesie, Katalepsie, Brechreiz, Koordinationsstörungen, Atemdepression, Schock.

Psychisch:

Inhaltloses Glücksempfinden, Gefühl des Schwebens, Logorrhoe, Bewegungslust, träge Reaktion, Lachsalven, Tränenausbrüche, innere Unruhe, Angst, Einengung der Wahrnehmungsfähigkeit auf ein Detail, verändertes Raum- und Zeitgefühl, Entfremdungsgefühle, Abnahme der Kritikfähigkeit, paranoidhalluzinatorisches Syndrom, bei hoher Dosierung (0,5 bis 1 g) Verlust der Selbstbeherrschung (Auto- oder Fremdaggression), Rausch, kein Kater, volle Erinnerung an alle Vorgänge während des Rauchens.

Die psychischen Symptome sind sehr stark gefärbt von der Persönlichkeit und gegenwärtigen Stimmungslage des Konsumenten (11).

Chronischer Gebrauch:

Bronchitis, (eitrige) Entzündungen im Mund-Rachen-Bereich, Leberschaden, kolikartige Oberbauchbeschwerden, migränöide Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Sensibilitätsstörungen.

Entzug

Dysphorie (nur bei langem, chronischem Mißbrauch), keine körperlichen Entzugssymptome.

Nachweis

Qualitativer Nachweis:

Pharmakognostischer Nachweis (5*),

Duguenois-Levin-Test (5*),

Reaktion nach Beam (5*),

Echtblausalz B-Test (5*),

Probe nach Caldas 1970 (5*).

Quantitativer Nachweis:

Massenspektrometrie (7, 3*)

Papierchromatographie (5*),

Dünnschichtchromatographie (3*, 8, 14),

Gaschromatographie (3*, 5*, 9),

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (5*),

Ultraviolett-Spektralphotometrie (5*),

Infrarot-Spektralphotometrie (5*),

Kernresonanz-Spektrometrie (NMR) (5*),

quantitative Cannabinol-Bestimmung im Urin auf fluoreszenz-optischem Wege (5*, 19),

Ria (3*),

Emit (3*, 18), TDX: hier kann die Nachweisgrenze auf 5-10 pg/ml gesenkt und damit bei Nichtusern der Nachweis bis zum 73. Tag nach Haschischrauchen erfolgen.

Therapie

Bei Erregung Sedieren, z. B. Doxepin (50 mg oral, i.m.), Verhaltenstherapie mit Ablenkung und Belastung, Entspannungstraining (autogenes Training), Sport.

Besonderheiten

Aufklärung über die lange Nachweis- bzw. Wirkungszeit der Droge, in der sich der soziale Abstieg ereignet.

Literatur

- 1 Battegay R
Zur Drogenabhängigkeit vom Typ Cannabis
Schweiz med Wschr 99, 966, 1969
- 2 Binder MA
Haschisch und Marihuana. Was der Arzt über Cannabinoide
wissen sollte
Dtsch Arztebl 4, 117-126, 1981
- 3 Bron B
Drogeninduzierte Intoxikationen und Psychosen
Fortschr Med 5, 94-96, 1987
- 4 Christiani E
Über Cannabis
Schl.-Holst. Arztebl 23, 255, 1970

- 5 Coper H, Hippius H
Mißbrauch von Haschisch (Marihuana)
Dtsch Ärztebl 21, 1618, 1970
- 6 Crawford WJ, Merritt JC
Effects of tetrahydrocannabinol on arterial and
intraocular hypertension
Int J Clin Pharm Biopharm 5, 191-196, 1979
- 7 Dackis CA
Persistence of urinary marijuana levels after super-
vised abstinence
Am J Psychiatry, 139, 1196-1198, 1982
- 8 Ellis GMJ
Excretion patterns of cannabinoid metabolites after
last use in a group of chronic users
Clin Pharmacol Ther 38, 572-578, 1987
- 9 Frederick DL
Comparison of six cannabinoid metabolite assays
J Anal Toxicol 9, 116-120, 1985
- 10 Haan J
Drogenabhängigkeit
Med MO Pharm 5, 129-130, 1981
- 11 Haan J, Binder M
Psychotrope Drogen: Halluzinogene und Psychostimulantien
Intern Welt 5, 153, 160, 1980
- 12 Heim ME
Cannabis und Cannabinoide
Fortschr Med 9, 343-346, 1982
- 13 Jones DW, Collins WC
Drug population in one thousand geographically distri-
buted urine specimens
J Anal Toxicol 9, 125-129, 1985
- 14 Kogan MJ
Detection of marijuana metabolite 11-nor-delta-9-
tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in human urine
by bonded-phase adsorption and thin-layer chromatography
J Chromatogr 306, 441-443, 1984
- 15 Mason AP, McBay AJ
Cannabis: Pharmacology and interpretation of effects
J forens Sci 30, 615-631, 1985

- 16 Munzinger M
Vergiftungen durch Rauschmittel. Opiate, Halluzinogene,
Weckamine
Notfallmed 4, 650-657, 1978
- 17 Swatek R
Marijuana use: Persistence and urinary elimination
J Substance Abuse Treatment 1, 265-270, 1984
- 18 Täschner KL
Haschisch? Nein danke
Dia 3, 21-31, 1982
- 19 Verebey Ketel
One hundred Emit positive cannabinoid urine samples
confirmed by BPA/TLC, RIA and GC/MS (Abstract)
J Anal Toxicol 10, 79, 1986

7 Halluzinogen-Typ

Definition:

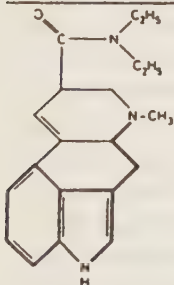
Sehr unterschiedliche, psychische Abhängigkeit, üblicherweise aber nicht stark. Eine Minderheit von Mißbrauchern kann jedoch eine starke psychische Abhängigkeit entwickeln.

Kein Anhalt für körperliche Abhängigkeit.

Gegenüber LSD und Psilocybin entwickelt sich schnell ein hoher Grad von Toleranz, verschwindet aber auch schnell wieder. Gegenüber Meskalin entwickelt sich Toleranz langsam (12*).

7.1 L S D

Chemische Formel



Synonyma

Lysergsäurediethylamid,

LSD 25.

Im Szenenjargon werden folgende Ausdrücke benutzt:
Acid, bid D, Blue acid, blue cheer, Cube, deep purple,
Fahrkarte, hawk, Mike, Mikros, paper, Säure, yellow sun-
shine, White lightning, blue caps, pink wedge.

Beschaffenheit

LSD ist ein 4-substituiertes Ondolderivat, das in Wasser schwer löslich ist (daher oft als leicht wasserlösliches Tartrat verwendet) (3*).

Verwendung

LSD findet heute wegen der Gefährlichkeit seiner Wirkung keine medizinischen Verwendung mehr (es wurde früher in

der Psychotherapie und zur Behandlung des Alkoholismus angewendet).

Mißbrauch:

LSD wird fast ausschließlich oral aufgenommen, kann aber auch injiziert werden. Es wird meist in Form sogenannter "Trips" gehandelt, als oft winzige, stecknadelkopfgroße Tabletten oder kleine gleichmäßig mit LSD präparierte Blätter aus dünnem, bedruckten Karton, der durch Perforation in einzelne kleine Quadrate aufgeteilt ist, oder auf Zuckerstückchen aufgeträufelt. Ein "Trip" enthält ca. 20-100 µg LSD (3*, 2).

Oft Polytoxikomanie.

Vorkommen

Die fast ausschließlich illegale Synthese erfolgt halbsynthetisch aus d-Lysergsäure (aus auf Getreideähren schmarotzendem Pilz *Claviceps purpurea*) (11*):

Stoffwechselverhalten

LSD gilt heute als das wirksamste aller Halluzinogene; die übliche Einzeldosis von 30-100 µg liegt ca. um den Faktor 100-1000 unter den wirksamen Dosen anderer Rauschgifte mit vergleichbaren Wirkungen wie z. B. Meskalin (3*). Nach oraler Aufnahme setzt die Wirkung von LSD nach 20-60 Minuten ein und hält 1-8 Stunden an. Der Metabolismus beim Menschen ist noch nicht untersucht; bei Tieren findet eine weitgehende Metabolisierung statt, LSD wird nur in geringer Menge unverändert im Urin ausgeschieden; Hauptausscheidungsprodukt ist das Hydroxy-LSD. Im Plasma beträgt die Eiweißbindung 40-70 %. Die Halbwertszeit beträgt beim Mensch ca. 3 Stunden (11, 13).

Wirkungscharakter

Der Wirkungsmechanismus des psychischen Effektes von LSD ist nicht bekannt (14*). Befunde am Tier machen deutlich, daß die Wirkung am Gehirn sehr komplex ist. LSD wirkt offenbar im ZNS auf verschiedenen Ebenen vom Rückenmark bis zum

Kortex über verschiedene Mechanismen; es interferiert wahrscheinlich nicht nur mit dem serotonergen, sondern auch mit dem noradrenergen, dem dopaminergen und dem hypothetischen tryptaminergen System, also mit den entsprechenden Reizüberträgerstoffen, und zwar teils als Agonist, teils als Antagonist (5).

Der Wirkort von LSD wird im Bereich der Reizübertragung lokalisiert, an den Synapsen, wo es an Rezeptoren direkt oder indirekt wirken dürfte (5). Außerdem ist auch ein Einfluß auf die enzymatischen Vorgänge bei der Entstehung und dem Abbau der Neurotransmittersubstanzen nachgewiesen. In weiteren Tierversuchen wurden Verhaltensänderungen nach LSD-Gabe festgestellt, vegetative Effekte, Motorik und periphere Effekte untersucht; infolge der raschen Metabolisierung beim Tier (z. B. Halbwertszeit, Maus: 7 Minuten) sind aber z. T. sehr hohe Dosen nötig um Effekte zu erzielen, die Symptome sind uncharakteristisch und nicht mit der halluzinogenen Wirkung beim Menschen zu vergleichen (14).

Beim Menschen treten 15 bis 30 Minuten nach der peroralen Aufnahme von Dosen im mittleren Wirkungsbereich zunächst motorische Störungen auf, wie z. B. ataktische Symptome, Gangstörungen, auch undeutliche Sensationen in Körperteilen und ein fremdartiges Leib-Erleben. Der Patellarsehnenreflex ist verstärkt. Dazu gesellen sich bald vegetative Symptome, wie z. B. leichter Brechreiz, Schwindel, Hitze- oder Kältegefühl und Schweißausbruch; außerdem werden objektiv Mydriasis, Temperatursteigerung, Tachykardie, Atemfrequenzzunahme und Blutdrucksteigerung beobachtet (9).

Die "psychotischen Symptome" setzen innerhalb der ersten Stunde nach der Einnahme ein und sind von der psychischen Ausgangslage und den Umweltbedingungen abhängig.

Optische Sinnestäuschungen stehen im Vordergrund. Synästhesien können auftreten. Die Halluzinationen und Illusionen sind meist Pseudohalluzinationen und Pseudoillusionen weil die Unwirklichkeit und artifizielle Auflösung bewußt bleiben. Das Zeitgefühl ist verlangsamt oder beschleunigt. Das Persönlichkeitsgefühl wird im Sinne einer Entfremdung, einer Depersonalisation verändert. Die Stimmung ist vorwiegend euphorisch, kann aber auch labil sein und ins Dysphorische umschlagen (bis hin zu suizidalen Wünschen und Fakten). Der Gedankengang ist gestört; Ideenflucht, Konzentrationsschwäche, Perseveration werden auffällig. Die sexuelle Sphäre wird meistens kaum angesprochen. Bei leistungspsychologischen Untersuchungen wird eine Verschlechterung bemerkt. Letztlich tritt Versunkenheit in sich oder in die Ferne ein, so daß Grenzen der Person und der Situation verschwimmen. Das Nachlassen der Wirkung erfolgt häufig wellenförmig, gelegentlich schlagartig. 4 bis 5 Stunden nach der Einnahme (bei sehr hoher Dosierung etwas später) ist die Wirkung in der Regel abgeklungen. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, eventuell Störungen der mnestischen Funktionen können in den folgenden 24 bis 48 Stunden noch bemerkt werden (10, 12).

Die Psychotoxizität von LSD ist beträchtlich. Schon nach einmaliger Einnahme können chronische psychopathologischen Zustände auftreten. Manchmal kommt es erst nach Wochen, Monaten oder sogar Jahren zu "flash backs", zu abnormen Geisteszuständen, als wäre wieder LSD eingenommen worden (4). Bei wiederholtem Gebrauch stellt sich Toleranz ein, die aber nach einigen halluzinogenfreien Tagen wieder verschwindet. Psychische Abhängigkeit kann entstehen, physische Abhängigkeit fehlt, es treten keine Abstinenzsymptome auf (12*).

Die größte Gefahr beim LSD-Gebrauch liegt darin, daß die Konsumenten sich hin und wieder in einem Zustand krankhafter Selbstüberschätzung befinden, in dem sie z. B. aus dem Fenster springen, weil sie glauben fliegen zu können.

Toxizität

Einzeldosis (ED): 0,05 - 0,6 mg, toxische Wirkung ab 3 mg zu erwarten, 20 mg wurden ohne Therapie überstanden;

Letale Dosis: 0,2 mg/kg (1*).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Mydriasis, Tachykardie, Hypertonie, Hyperthermie, Kältegefühl, Zittern, Erbrechen, Schwindelanfälle, Gefäßkrämpfe, (Verschluß der Arteria carotis), Hyperglykämie, Hypotonie, Atemlähmung.

Nach 40 Minuten:

Verzerrung der Sinneswahrnehmung mit verlängerten Nachbildern, Geist und Körper fühlen sich getrennt, Halluzinationen, Synästhesien, Verlust des Zeit- und Raumgefühls, Affektaktivierung, Stimmungsschwankung, Suizidalität, Auslösung einer latenten Schizophrenie (1).

Horror-Trip:

Exazerbation einer latenten Angstreaktion.

Bei chronischem Mißbrauch:

Charakter- und Persönlichkeitsstörungen, Apathie, Psychose (1*).

Nachweis

Dünnschichtchromatographie (3*, 6),

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (3*, 7),

Spektralfluorimetrie (3*),

Ria (3*, 8).

Therapie

Verhaltenstherapie mit Ablenkung und Belastung.

Entspannungstraining (autogenes Training), bei Psychose wegen Suizidgefahr Überwachung auf geschlossener Station.

Besonderheiten

Es besteht Kreuztoleranz zwischen LSD, Psiloybin, Meskalin und anderen Halluzinogenen mit Ausnahme von Haschisch (11*).

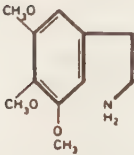
Literatur

- 1 Bratzke H, Klug E
Gewaltdelikte und LSD-Rausch
Beitr gerichtl Med 43, 179-186, 1985
- 2 Cohen S
Psychotomimetik agents
Ann Rev Pharm 7, 301-318, 1967
- 3 Fysh RR, Con MCH, Robinson RN, Smith RN, White PC,
Whitehouse MJ
A fatal poisoning with LSD
Forensis Sci Int 28, 109-113, 1985
- 4 Horowitz MJ
Flashbacks: recurrent intrusive images after the use
of LSD
Am J Psych 126, 147-151, 1969
- 5 Kemali M, Kemali D
Lysergic acid diethylamide: Morphological study of it's
effects on synapsis
Psychopharmacology 69, 315-317, 1980
- 6 McDonald PA, Martin CF, Woods DJ, Baker PB, Gough TA
An analytical study of illicit lysergide
J forens Sci 29, 120-130, 1984
- 7 Megges G
Quantitative Hochdruckflüssigkeitschromatographie
von Rauschgiften
Arch Krim 164, 25-30, 1979
- 8 Peel HW, Boynton AL
Analysis of LSD in urine using radioimmunoassay-excretion
and storage effects
Can Soc For Sci J 13, 23-28, 1980
- 9 Rothlin E, Cerletti A, Konzett A, Schalch WR, Taeschler WM
Zentrale vegetative LSD-Effekte
Experientia 12, 154-155, 1959
- 10 Siegel RK, Brewster IM, Jarosk ME
An observational study of halluzinogeninduced behavior
in unrestrained *Mecaca mulatta*
Psychopharmacology 40, 211-223, 1974
- 11 Smith RN, Robinson K
Body fluid levels of lysergide (LSD).
Forensic Sci Int 28, 229-237, 1985

- 12 Stoll WA
Lysergsäure-diethylamid, ein Phantastikum aus der
Mutterkorngruppe
Schweiz Arch Neurol Psychiatrie 60, 1-45, 1947
- 13 Sullivan AT, Twitchett PJ, Fletcher SM, Moffat AC
The fate of LSD in the body: forensic considerations
J forens Sci 18, 89-98, 1978
- 14 Waser PG, Martin A, Heer-Carcano L
The effect of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and LSD on the
acquisition of an active avoidance response in the rat
Psychopharmacology 46, 249-254, 1976

7.2 Meskalin

Chemische Formel



Synonyma

Peyote, Pellote,

3,4,5-Trimethoxyphenyl-β-aminoethan,

3,4,5-Trimethoxyphenylethylamin,

3,4,5-Trimethoxyphenethylamin.

In der Drogenszene wird Meskalin als big chief pawnel bezeichnet.

Beschaffenheit

Meskalin ist ein Derivat des Phenylethylamins mit bitterem Geschmack.

Schmelzpunkt: 35 °C.

Verwendung

Als Rauschmittel:

Meskalin wird als weißliches Pulver in Kapseln oder als wässrige Lösung gehandelt. Die Einnahme erfolgt oral oder i.m.. Die Drogeneinnahme bei den Einheimischen geschieht meist in Gemeinschaft, kein Dauerkonsum, aber oft häufige Einnahme (11*).

Vorkommen

Meskalin ist ein Alkaloid, gewonnen aus *Lophophora williamsii* (*Anhalonium williamsii*), einem stachellosen, graugrünen, kugelförmigen Kaktus, der in Mexiko einheimisch ist. Der Kaktus Peyote oder Peyotl enthält noch weitere Alkaloide wie Anhalin, Anhalonidin, Carnegin, Pellotin, Hordenin, Lophophorin und andere, die keine psychotropen Wirkungen enthalten.

Meskalin kann auch synthetisch hergestellt werden (11*, 6).

Stoffwechselverhalten

Im Durchschnitt erscheinen 87 % einer oral aufgenommenen Menge Meskalin im 24 Stunden Urin. Die Ausscheidungsprodukte im Urin bestehen aus Meskalin (55-60 %), 3,4,5-trimethoxyphenylsäure (27-30 %), 3,4,5-trimethoxybenzoesäure (Anteil nicht bestimmt), N-acetylmescaline (0,1 %) und N-acetyl-3,4-dimethoxy-5-hydroxyphenethylamin (5 %), die wahrscheinlich alle pharmakologisch inaktiv sind (2, 3, 5).

Wirkungscharakter

Die psychotrope Wirksamkeit von Meskalin wird z.Z. dahingehend gedeutet, daß es wegen seiner chemischen und biochemischen Ähnlichkeit mit dem Neurotransmitter Noradrenalin (Norepinephrin) an dessen Angriffspunkten zur Wirkung kommt. Dessen Folge ist, daß die psychischen Funktionen, jeweils an den relevanten Hirnstellen lokalisiert, dadurch verändert, stimuliert, modifiziert, gedämpft etc. werden.

Meskalin ist ein Sympathikomimetikum, es vermindert die Proteinsynthese in den Ribosomen.

Es besteht Kreuztoleranz zwischen Meskalin, LSD, Psilocybin und anderen Halluzinogenen mit Ausnahme von Haschisch (6).

Nach Einnahme wirksamer Dosen ergibt sich ein komplexes Wirkungsmuster: Nach 15-30 Minuten treten zunächst motorische Störungen auf (ataktische Symptome, Gangstörungen, undeutliche Sensation in Körperteilen und ein fremdartiges Leib-Erleben). Der Patellarsehnenreflex ist verstärkt. Hinzu kommt die vegetative Symptomatik mit Brechreiz, Schwindel, Hitze- oder Kältegefühl und Schweißausbruch. Objektiv wird Mydriasis, Temperatursteigerung, Tachykardie, Atemfrequenzsteigerung und Blutdrucksteigerung beobachtet. Dazu gesellen sich innerhalb der ersten Stunde die sogenannten "psychotischen" Symptome: Störungen der Wahrnehmung im Sinne von Halluzinationen und Illusionen, Denkstörungen, Stimmungsschwankungen, Veränderungen des Persönlichkeits- und Zeitgefühls sowie Entrücktheit. Sie erreichen nach etwa 1-2

Stunden ihren Höhepunkt und klingen dann allmählich ab. 4-5 Stunden nach der Einnahme ist meist die Wirkung abgeklungen. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, eventuell Störungen der mnestischen Funktionen können innerhalb der folgenden 24-48 Stunden noch beobachtet werden. Wie bei allen Halluzinogenen wird die Art des Erlebnisses von der Persönlichkeit, ihren Erwartungen, ihrer Drogenerfahrung und der Situation geprägt. Positiv empfundene Sensationen können ebenso wie psychische Leerlaufphänomene mit negativen Aspekten bis hin zu Suizid-Wünschen vorkommen (6, 7). Nicht nur nach wiederholtem sondern auch nach einmaligen Einnahmen von Meskalin kann es zu chronischen psychopathologischen Zuständen kommen. So können noch Monate danach schwere Angstzustände oder auch plötzlich auftretende psychotische Zustände (flah-backs, Echos) auftreten. Nach wiederholtem Gebrauch stellt sich schnell Toleranz ein. Wenn auch eine psychische Abhängigkeit vielfach bestehen bleibt, so fehlt die physische Abhängigkeit, d. h. es kommt zu keinen Abstinenzsymptomen bei Nichteinnahme (6).

Durch die Einnahme von Meskalin kann es zu einer "Suchtbahnung" im Sinne einer Polytoxikomanie kommen.

Toxizität

Einzelndosis: 100-200 mg (1*).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Bei vollem Magen zuerst Erbrechen, Mydriasis, Hyperreflexie, Tremor, Schock, Atemlähmung, Tachykardie, Krampfanfälle.

Derealisations- und Depersonalisationsphänomene, Veränderungen des Raum- und Zeiterlebens, halluzinatorische und wahnhaftes Erlebnisse, Verlust der Ich-Kontrolle, Körperschemastörungen, Angstattacken und Panikreaktionen, depressive Verstimmungen, Suizidimpulse (Horror- und Flash-back-Phänomene) (1*).

Bei chronischem Mißbrauch:

Interesselosigkeit, Apathie, Realitätsverlust, intellektueller Defekt, Gedächtnisstörungen, Depressionen, Suizidalität, Psychose (1*).

Nachweis

Dünnschichtchromatographie,
Hochdruckflüssigkeitschromatographie,
Gaschromatographie (4, 9).

Therapie

Bei akuter Vergiftung Vitaltherapie (Atmung und Kreislauf),
Entgiftung (Magenspülung, Medizinalkohole) (1, 8).

Bei chronischer Applikation soziale Reintegration und psychiale Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus.

Besonderheiten

Kein Alkohol oder Sedativa!

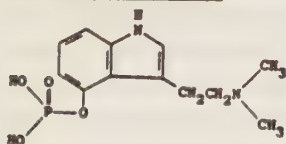
Literatur

- 1 Bron B
Ambulante Behandlung und Notfalltherapie bei jugendlichen Drogenabhängigen
Med Welt 18, 678-683, 1980
- 2 Charalampous KD, Orengo A, Walker KE, Wright JK
Metabolic fate of 8-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethylamine (mescaline) in humans: isolation and identification of 3,4,5-trimethoxyphenylacetic acid
J Pharm Exp Ther 145, 242-246, 1964
- 3 Charalampous KD, Walker KE, Kinross-Wright J
Metabolic fate of mescaline in man
Psychopharm 9, 48-63, 1966
- 4 Coben I, Vogel WH
An assay pocedure for mescaline and its determination in rat brain, liver and plasma
Experientia 26, 1231-1232, 1970
- 5 Demisch L, Kaczmarczyk P, Seiler N
3,4,5-Trimethoxybenzoic acid. A new mescaline metabolite in humans
Drug Met Disp 6, 507-509, 1978
- 6 Konzett H
Halluzinogene: LSD, Psilocybin und Mescaline
Dtsch Ärztebl 7, 283-288, 1981
- 7 Mokrasch LC, Stevenson I
The metabolism of mescaline with a note on correlations between metabolism and psychological effects
J Nerv Ment Dis 129, 177-183, 1959

- 8 Teitelbaum DT, Wingeleth DC
Diagnosis and management of recreational mescaline
poisoning
J Anal Tox 1, 36-37, 1977
- 9 Van Peteghem C, Heyndrickx A, van Zele W
GLC-mass spectral determination of mescaline in plasma
of rabbits after intravenous injection
J Pharm Sci 69, 118-120, 1980

7.3 Psilocybin

Chemische Formel



Synonyma

3-[2-(Dimethylamino)-ethyl]-4-indolyldihydrogenphosphat,
4-Phosphoryloxy-N, N-di (methyltryptamin).

Beschaffenheit

Molekülmasse (MM): 284,27.

Es handelt sich um farblose Kristalle, Schmelzpunkt 185 bis 195 °C (wasserfrei), die in Wasser löslich sind; wenig löslich in Alkohol und unlöslich in Chloroform und Benzol. Psilocybin ist der Phosphorsäureester des Indolalkaloides Psilocin und kommt mit diesem zusammen vor. Während Psilocybin relativ stabil ist, wird Psilocin rasch unter Bildung eines blau-gefärbten Produktes oxidiert. So erklärt sich, daß in der Natur die phosphorylierte Form überwiegt (4).

Verwendung

Vor allem als Rauschgift.

In geringem Umfang in der neuropsychiatrischen Forschung (4).

Vorkommen

Psilocybin kommt in halluzinogenen Pilzen der Gattungen Psilocybe (Kahlkopf), Panaeolus (Düngerling), Conocybe (Samthäubchen) und Gymnopilus (Flämmling) vor. Neben Psilocybin können diese Pilze Psilocin und andere Tryptaminderivate enthalten, beispielsweise das unmethylierte Psilocin-Homologe Norbaeocystin und das Mono-N-methyl-Homologe Baecocystin. Als halluzinogen gelten 81 Arten von Psilocybe und einige wenige aus den anderen Gattungen; alle halluzinogenen Psilocyben gehören zur Sektion *Caerulescentes* Sing., sie verfärben sich auf Druck blau. Ihr Psilocybingehalt

wird mit 0,01 bis 2 % der Trockensubstanz angegeben. Zwischen dem Grad des Blauens und dem Psilocybingehalt besteht kein Zusammenhang. Psilocybinhaltige Pilze sind weltweit verbreitet, aber die meisten Arten kommen in Mexiko und dem angrenzenden Mittelamerika vor.

Von den einheimischen Pilzen sind nachweislich psilocybinhaltig: *Psilocybe semilanceata* (Spitzkegeliger Kahlkopf, "Liberty Cap") mit einem Gehalt um 1 % (0,2 bis 2 %) und *Panaeolus subbalteatus* (gezonter Düngerling) (4).

Stoffwechselverhalten

Psilocybin wird in biologischen Systemen rasch zu Psilocin dephosphoryliert. Bei der Ratte wird Psilocin vom Magen-darmtrakt zu etwa 50 % resorbiert und in alle Gewebe verteilt. Es passiert die Blut-Hirnschranke und erreicht im Gehirn die Blutkonzentration bei lokaler Anreicherung in Neocortex, Hippocampus und Thalamus. Innerhalb von 24 Stunden wird der größte Teil im Urin ausgeschieden, 10 bis 20 % aber erst innerhalb einer Woche. Dabei bleiben 20 % unverändert, das meiste wird in Form löslicher Konjugate ausgeschieden; nur wenige Prozent werden von der Monoaminoxidase abgebaut.

Wirkungscharakter

Psilocin hat strukturelle Ähnlichkeit mit dem Neurotransmitter Serotonin und beeinflusst die Funktion serotonerger Neurone im Gehirn. Der Mechanismus ist noch ungenügend geklärt.

15 bis 30 Minuten nach der Einnahme treten Angst und somatische Störungen auf. Wie Pupillendilatation, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit, Muskeler schlaffung und Parästhesien. Innerhalb von 30 bis 60 Minuten folgen Veränderungen der Wahrnehmung und der Stimmungslage: Neben der realen Welt werden lebhaft farbige Bilder gesehen, die als schön oder abstoßend empfunden, aber noch als unwirklich erkannt werden. Zeit und Raum erscheinen gedehnt; die Konzentrationsfähigkeit

ist vermindert, die Stimmung euphorisch oder dysphorisch. Höhere Dosen führen zum Gefühl der Persönlichkeitsspaltung, zum Verlust des Körperschemas und des Zeit- und Raumgefühles und zu optischen, seltener zu akustischen und taktilen Halluzinationen, die als wirklich und meist als unheimlich erlebt werden. Wie bei allen Halluzinogenen wird die Art des Erlebnisses von der Persönlichkeit, ihren Erwartungen, ihrer Drogenerfahrung und der Situation geprägt. Personen mit psychischen Störungen oder gar latenten Psychosen neigen zu Horrorerlebnissen (1. 2, 4).

Die Psilocybinwirkung dauert 4-6 Stunden, ausnahmsweise 10-15 Stunden und klingt folgenlos ab. Müdigkeit und vorübergehende Kopfschmerzen sind nach solchen Rauschzuständen nicht ungewöhnlich, ausnahmsweise kann die Konzentrationsfähigkeit noch tagelang gestört sein (4).

Inwieweit beim Menschen chronisch-toxische Wirkungen zu befürchten sind, ist strittig. Bei wiederholter Einnahme ist mit Toleranzentwicklung zu rechnen; dabei besteht Kreuztoleranz gegen LSD. Körperliche Abhängigkeit ist nicht bekannt. (3).

Toxizität

Effektive Dosis: 4-12 mg,
Letale Dosis (Maus): 275 mg/kg (i.v.),
420 mg/kg (intraperitoneal (i.p.)).

Symptome, klinische Befunde

Mydriasis, Tachykardie, Schwindel, Brechreiz, Magen-Darm-Koliken, Blutdruckerhöhung, Reflexsteigerung, Hyperthermie, Krampfanfälle; Derealisations- und Depersonalisationsphänomene, Veränderungen des Raum- und Zeiterlebens, halluzinatorische und wahnhaft Erlebnisse, Verlust der Ich-Kontrolle, Körperschemastörungen, Angstattacken und Panikreaktionen, depressive Verstimmungen, Suizidimpulse (Horror- und Flashback-Phänomene) (3, 4).

Nachweis

Papierchromatographie,
Dünnschichtchromatographie,
Hochdruckflüssigkeitschromatographie,
Gaschromatographie (5),
Fluorometrie,
Massenspektrometrie,

Therapie

Akut:

Vitaltherapie (Atmung, Kreislauf), Entgiftung (Medizinalkohle, Magenspülung). Bei anticholinerger Symptomatik (Krämpfe, Herzrhythmusstörungen) Antidot Physostigmin (2 mg i.m., i.v., Wiederholung bei Bedarf).

Überwachen! Selbstmordverhütung.

Chronisch:

Verhaltenstherapie (Ablenken, Beschäftigung, Lernen von Problemlösungen, Freizeitplanung u. ä.).

Besonderheiten

Vorsicht vor Umsteigen auf Alkohol, Sedativa oder andere Halluzinogene (atropinhaltige Pflanzenabkochungen).

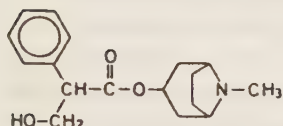
Literatur

- 1 Bron B
Drogeninduzierte Intoxikationen und Psychosen
Fortschr Med 4, 73-76, 1987
- 2 Heimann H
Ausdrucksphänomenologie der Modellpsychosen (Psilocybin)
Psychiat Neurol 141, 69-100 (1961)
- 3 Konzett H
Halluzinogene: LSD, Psilocybin und Mescaline
Dtsch Ärztebl 7, 283-286, 1981
- 4 Seeger R, Neumann HG
DAZ-Giftlexikon, Psilocybin
Dtsch Apoth Z 2, 65-66, 1985
- 5 Weidmann H, Taeschler M, Konzett H
Zur Pharmakologie von Psilocybin, einem Wirkstoff aus
Psilocybe mexicana
Heim, Experientia 14, 378-379, 1958

7.4 Anticholinergika

7.4.1 Atropin

Chemische Formel



Beschaffenheit

Atropin ist ein Tropinester der Tropasäure. Es enthält L- und D-Hyoscyamin zu gleichen Teilen und entsteht durch spontane Razemisierung von L-Hyoscyamin beim Aufarbeitungsprozeß. L-Hyoscyamin ist peripherer etwa zweifach und zentral 8-50 mal wirkungsstärker als die D-Form.

Atropin ist eine bitter schmeckende, in Wasser schwer, in Chloroform leicht lösliche Substanz, die in Prismen kristallisiert.

Schmelzpunkt bei ca. 105 °C (5*).

Molekülmasse (MM): 289,4 (5*).

Verwendung

Therapeutische Anwendung:

Atropin wird bei spastischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, der Gallen- und der Harnwege verwendet. Weiterhin wird es zur Prämedikation bei Narkosen, als Mydriatikum und Zykloplegikum in der Augenheilkunde, in Form von Belladonna-Extrakten zur broncholytischen Therapie und beim Parkinsonismus und als Antidot bei Vergiftungen mit parasympathikomimetisch wirkenden Verbindungen eingesetzt (7*).

Mißbrauch:

Von Jugendlichen wurden - und werden heute noch vereinzelt - Asthmazigaretten bestimmungswidrig gekaut oder als Teeaufguß getrunken. Das in den Asthmazigaretten enthaltene Stech-

apfelkraut (Folia stramonii) hat pro Zigarette einen Alkaloidgehalt von ca. 1,4 mg Hyoscyamin, das spontan und durch Wärmeeinwirkung in das Racemat Atropin übergeht. Asthmazigaretten sind in der BRD nicht mehr im Handel. In der DDR werden sie mit einem Gehalt an Stechapfelkraut von 0,435 g pro Zigarette von dem VEB Pharmazeutischen Werk in Halle/Saale hergestellt (12*).

Aufgüsse atropinhaltiger Gewächse werden als Tee zur berauschenden Wirkung getrunken - genauso wie früher zum Hexensabbat.

Vorkommen

Atropin ist ein Solanacee-Alkaloid und kommt in verschiedenen Nachtschattengewächsen wie z. B. Atropa belladonna (Tollkirsche), Datura stramonium (Stechapfel), Hyoscyamos niger (schwarzes Bilsenkraut) und Mandragora atropa (Alraune) sowie in unreifer (grüner) Tomate oder Kartoffel vor (8).

Präparate u. a.:

Atropin^(R) 0,5 %/1 % Dispersa Augentropfen, Dispersa,
Atropin^(R) 1 %/2 % Dispersa Augensalbe, Dispersa,
Atropin^(R) 1/2 in der Ophthiole, Lasuspackung Augentropfen, Mann,
Atropinol^(R) Augentropfen, ölige Lösung, Winzer,
Atropin-POS^(R) 0,5 %, 1 % Augentropfen, Ursapharm,
Atropin-POS^(R) 1 % Augensalbe, Ursapharm,
Atropinsulfat^(R) 0,0005 Injektionslösung, Hameln,
Atropinsulfat^(R) 100 mg Injektionslösung, Köhler,
Atropinsulfat^(R) Braun 0,5 mg/20 mg Injektionslösung, Braun
Melsungen,
Atropinum Sulfuricum^(R) Compretten, Cascan,
Atropinum Sulfuricum^(R) "Eifelfango" Injektionslösung,
Eifelfango,
Borotropin^(R) Augentropfen, wässrige Lösung, Winzer.

Stoffwechselverhalten

Atropin wird bei oraler Applikation und nach subcutaner Injektion schnell und vollständig resorbiert. Auch bei rektaler Verabreichung erfolgt eine gute Aufnahme. Von der Konjunktivalschleimhaut ist die Resorption verzögert. Bei

intravenöser Injektion schließen sich nach einer sehr schnellen ersten Verteilungsphase ($t = 1$ Minute) zwei langsamere Phasen mit Eliminationshalbwertszeiten von 2-3 Stunden sowie 12,5-38 Stunden an. Atropin verteilt sich vorwiegend auf das Körperwasser. Im ZNS ist es in wirksamer Konzentration vorhanden. Wie alle Ester wird Atropin im Organismus schnell hydrolytisch gespalten und dann weiter metabolisiert. Ein Teil wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Atropin gelangt in die Muttermilch und durchdringt die Placentarschranke (9, 10, 11, 14).

Wirkungscharakter

Atropin ist ein kompetitiver Antagonist des Acetylcholins. Der Antagonismus betrifft normalerweise nur die Antimuscarinwirkung. In sehr hohen Dosen können auch nikotinähnliche ganglienblockierende und curareähnliche muskelrelaxierende Effekte sowie zentralmotorische Wirkungen und psychische Erregungen vorkommen (4*).

Wirkungen und Nebenwirkungen von Atropin:

Organe	Wirkungen	Konsequenzen
Speicheldrüsen	Hemmung der Sekretion	Mundtrockenheit, Durstgefühl, verschlechterte Prothesenhaltung
Schweißdrüsen	Hemmung der Sekretion	trockene Haut, Wärmestau, Hyperthermie
Magen	Verminderung der Sekretion von Salzsäure und Pepsin Senkung von Tonus u. Motilität	reduzierte Produktion von fermentreichem Magensaft, Verdauungsstörungen verzögerte Magenentleerung, Spasmyolyse (Beseitigung auch von Kardial- u. Pylorospasmus)
Pankreas	Hemmung der Sekretion	Verdauungsstörungen
Dünndarm:	Senkung des Tonus	Beseitigung von parasympathisch bedingten Spasmen, Darmatonie, Obstipation
Gallenwege	Erschlaffung	Beseitigung eines Sphincterspasmus
Harnblase	Senkung des Tonus Erschlaffung des M. detrusor	Beseitigung von Spasmen Blasenatonie, Miktionsstörungen
Bronchien	Hemmung der Sekretion Erschlaffung	verminderte Sekretbildung bes. bei Hypersekretion Broncholyse bei Bronchospasmus, Verminderung des Atemwiderstandes. Erhöhung des Residualvolumens, Lähmung des Flimmerepithels
Gefäße	Erweiterung der Hautkapillaren Lähmung der Dilatation der Splanchnikusgefäße	Rötung der Haut, Wärmegefühl Erhöhung des Blutdrucks
Herz	Veränderung der Schlagfrequenz Verkürzung der AV-Überleitung	dosisabhängige Bradykardie oder Tachykardie
Auge	Lähmung des M. ciliaris und des M. sphincter pupillae	Mydriasis, Photophobie, Sehstörungen, Akkommodationslähmung, bei Glaukom: Erhöhung des intraokularen Druckes
ZNS	motorische Erregung oder Dämpfung psychische Erregung	Tremor, Unruhe, Apathie, Koordinationsstörungen Halluzinationen, Delirien

Tabelle nach Kuemmerle (7*)

Bei chronischer Einnahme hoher Dosen Atropin (bis zu 40 mg täglich) tritt zwar teilweise Gewöhnung an das Alkaloid ein, andererseits aber zeigen sich Sekretionsstörungen im Magen-Darmkanal mit Störungen der Nahrungsaufnahme und Abmagerung. Chronischer Solanazeengebrauch als Rauschgift (Solanazeensucht, Atropinismus) führt zu allmählicher Verblödung (13*).

Bei plötzlichem Absetzen der gewohnten Atropingaben treten Abstinenzerscheinungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch und Schwindelgefühl auf (12).

Toxizität

Dosisabhängigkeit der charakteristischen Atropinwirkungen:

0,25 - 0,5 mg	Bradykardie und Trockenheit der Haut,
0,5 - 1,0 mg	Trockenheit der Schleimhäute, Durstgefühl
1 - 2 mg	Tachykardie, Mydriasis, Sehstörungen, Akkommodationslähmung,
3 - 5 mg	Unruhe, Muskelschwäche, Schluckbeschwerden, Kopfschmerz,
6 - 8 mg	zentrale Erregung, muskuläre Koordinationsstörungen, Erweiterungen der Hautgefäße, Hyperthermie,
9 - 10 mg	Apathie, Delirien, Halluzinationen, Bewußtlosigkeit,
150 - 200 mg	sicher letale Dosis (7*).

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Zentrale anticholinergische Wirkung wie Atemdepression, Koma, Delirium, Stupor, Desorientiertheit, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, positiver Babinski, Choreoathetose, Halluzinationen (optisch, akustisch), Angst, Bewegungsdrang, Agitiertheit, koordinierte Bewegungen, EPMS-Symptomatik.

Periphere anticholinergische Symptome:

Mydriasis, Sinustachykardie oder andere Herzrhythmusstörungen, Harnverhaltung, Fehlen von Darmgeräuschen, Hyperthermie,

später Hypothermie, Mundtrockenheit, rote trockene Haut, Flush, Schock (1*, 1, 3, 5).

Bei chronischem Mißbrauch:

Wie bei wiederholtem LSD-Mißbrauch:

Illusionierung, Gewichtsabnahme, sexuelle Promiskuität, Fehlhandlungen in dem tagelang anhaltenden Wahn. Übergang in chronische Psychose (7).

Nachweis

Gaschromatographie (6),

Massenspektrometrie (15),

Ria (2).

Therapie

Antidot Physostigminsalicylat (1-2 mg oral, i.m. oder bei akuter Gefahr auch i.v.) (4, 13), orale Medizinalkohle (10 g).

Verhaltenstherapie zum Entwöhnen süchtigen Verhaltens.

Besonderheiten

Wird meist zur Verführung Anderer bei Partys und zum Überbrücken von Drogen-Nachschubsschwierigkeiten verwendet.

Einstiegsdroge.

Literatur

- 1 Bayley N, Walsh FM, Valaske MJ
Fatal Overdose from Bendectin
Clin Pediatr 14, 507-514, 1975
- 2 Berghem L, Bergman U, Schildt B, Sorbo B
Plasma atropine concentrations determined by radioimmunoassay after singledose i.v. and i.m. administration
Brit J Anaesth 52, 597-601, 1980
- 3 Comroe BI
Atropine poisoning: recovery after 7 1/2 grains of atropine sulphate by mouth
J A M A 101, 446-447, 1933
- 4 Daunderer M
Therapie einer Atropa-Belladonna-Vergiftung mit dem Antidot Physostigmin
Med Welt 30, 1743, 1979
- 5 Doden W
Intoxikation durch Atropin-Augentropfen?
Dtsch Med Wschr 97, 212, 1972

- 6 Eckert M, Hinderling PH
Atropine: a sensitive gas chromatography-mass spectrometry assay and prepharmacokinetic studies
Agents Actions 11, 520-545, 1981
- 7 Engelmeier MP, Finke J
Stechapfelrausch
Pharmakopsychiatr Neuro-Psychopharmakol 3, 248-253, 1970
- 8 Frimmer M
Gifte als Heilmittel
Med Welt 21-26, 1962
- 9 Hayden PW, Larson SM, Lakshminarayanan S
Atropine clearance from human plasma
J Nucl Med 20, 366-367, 1979
- 10 Kalser SC
The fate of atropine in man
Ann N Y Acad Sci 179, 667-683, 1971
- 11 Kanto J, Virtanen R, Jisalo E, Mäenpää, Linkko P
Placental Transfer and Pharmacokinetics of Atropine after a single maternal intravenous and intramuscular administration
Acta anaesth scand 25, 85-88, 1981
- 12 Kaplan MM, Register DC, Bierman AH, Risacher RL
A non-fatal case of intentional scopolamine poisoning
Clin Toxicol 7, 509-512, 1974
- 13 von Mühlendahl KE, Krienke EG, Hammersen G
Physostigmintherapie bei Vergiftungen
Dtsch Med Wschr 38, 1401-1402, 1976
- 14 Onnen I, Barruer G, Sureau S, Olive G
Placental transfer of atropine at the end of pregnancy
Eur J Clin Pharm 15, 443-446, 1979
- 15 Palmer I, Edgar J, Lundgren G
Atropine in mouse brain and plasma quantified by mass fragmentography
Acta Pharm Tox 49, 72-76, 1981

8 Psychotrope Typen

Definition:

a) Nikotin

Unterschiedliche psychische Abhängigkeit,
mäßige körperliche Abhängigkeit,
Nikotintoleranz bei Gewohnheitsrauchern.

b) Laxantia, Diuretika

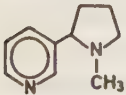
Psychische Abhängigkeit,
keine körperliche Abhängigkeit,
keine Toleranzentwicklung.

c) Schnüffelfstoffe

Psychische Abhängigkeit,
keine körperliche Abhängigkeit,
Toleranzentwicklung.

8.1 Nikotin

Chemische Formel



Synonyma

3-Pyridyl-N-methyl-pyrrolidin,
(5)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridin,
 α -Pyridyl- β -N-methyl-pyrrolidin.

Beschaffenheit

Nikotin ist ein Pyridinderivat und bildet als freie Base eine stark alkalisch reagierende, brennbare, farblose Flüssigkeit, die sich beim Aufbewahren unter Braunfärbung und Abnahme der Wirksamkeit oxydiert. Die Base löst sich leicht in Ethanol, Chloroform, Ether, Petrolether und ist mischbar mit Wasser unter 60 °C. Das natürlich vorkommende Nikotin ist optisch aktiv (linksdrehend) (1*).

Molekularmasse (MM): 162,2

MAK: 0,5 mg/m³.

Verwendung

Als Genußmittel:

Inhalieren von Zigarettenrauch, Paffen von Zigarren - oder Pfeifenrauch; Schnupfen von Tabak; Kauen ("Priemen") von Tabakblättern.

Snuff (eine Prise Schnupftabak, teebeutelartig abgepackt, aromatisiert, gesüßt; wird in die Backentasche plaziert (14, 15).

Als Schädlings- und Parasitenbekämpfungsmittel, speziell gegen Krätzmilben.

In der Möbelindustrie:

Die Tabakstengel und Blattspreiten werden zu Spanplatten verarbeitet (11*).

Vorkommen

Alkaloid aus den Blättern der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum* und *Nicotiana rustica*; im tropischen Amerika). Durch Samenauslese lassen sich Tabaksorten gewinnen, die ganz unterschiedliche Nikotingehalte haben. Der leichte "Virgin"-Zigarrentabak enthält nur 0,05 % Nikotin, "Burley" bis zu 3,5 %, gelegentlich sogar 4 % Nikotin; *Nicotiana rustica*, die Stammpflanze des russischen "Marchorka" bringt es sogar auf 7,5 % Nikotin. Eine Zigarette enthält 10-12 mg Nikotin (11*).

Stoffwechselverhalten

Die Resorption von Nikotin erfolgt über die Schleimhäute und die unverletzte Haut. Sie ist qualitativ und quantitativ bei den verschiedenen Formen des Tabakgenusses sehr unterschiedlich. Beim Schnupfen werden große Mengen, jedoch langsam über die Nasenschleimhaut, beim Kauen gleichermaßen über Mundhöhle und Magen aufgenommen. Bei Zigarren und Pfeifenrauchern erfolgt eine je nach Verweildauer des Rauches unterschiedliche, nie jedoch vollständige Aufnahme über die dortigen Schleimhäute. Bei intensivem Inhalieren von Zigarettenrauch hingegen wird das angebotene Nikotin annähernd vollständig und sehr schnell, überwiegend über

die Alveolarwände resorbiert (Ein Viertel des inhalierten Nikotins erreicht das Gehirn in sieben Sekunden (4*)).

Nikotin tritt sehr rasch in das Zentralnervensystem ein, innerhalb weniger Minuten erreicht es im Liquor die gleiche Konzentration wie im Blutplasma. Auch die Plazentarschranke ist für Nikotin durchlässig, es tritt in die Milch rauchender Mütter über (9).

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Metabolismus; nur max. 10 % werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Der Angriff erfolgt am C₅ des Pyrrolidinringes. Hauptmetaboliten sind Cotinin und Pyridimethylaminobuttersäure. Die HWZ beträgt ca. 2 Stunden (4*).

Wirkungscharakter

Nikotin bewirkt zentral kurze Erregung, dann schnell einsetzende Lähmung der Zentren im Zwischenhirn. Medulla oblongata und Medulla spinalis. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung, nach genügend hohen Dosen "blitzartig". Die zentrale Wirkung des Nikotins ist im übrigen (abgesehen von Vergiftungen durch hohe Dosen) unter den gewöhnlichen Bedingungen (z. B. beim Rauchen) nur in sehr bescheidenem Ausmaß vorhanden; praktisch viel wichtiger ist die periphere Wirkung. Nikotin wirkt in kleinen Dosen wie Acetylcholin durch Depolarisierung der postsynaptischen Membran erregend auf die vegetativen Ganglien, in höheren Dosen durch Dauerdepolarisierung als Ganglienblocker. Es ergibt sich ein vielgestaltiges Bild der Nikotinwirkung. Zuerst Miosis, dann Mydriasis; Hypersekretion der meisten Drüsen, auch der Schweißdrüsen; Verlangsamung und Abschwächung der Herztätigkeit und Verengung oder gar Spasmus der Koronargefäße. Arterienerkrankungen der unteren Extremitäten. Am Magen-Darmkanal zeigt sich die periphere Nikotinwirkung in einer starken Erregung der Peristaltik, besonders am Dünndarm, und unter gleichzeitiger erheblicher Kontraktion der Splanchnicusgefäße. Der Blutdruck steigt stark an. Nach Zufuhr toxischer Gaben von Nikotin folgt dem Blutdruckan-

stieg bald eine kollapsartige Blutdrucksenkung (16). Der Uterus wird durch Nikotin sehr stark, besonders während und vor allem am Ende der Gravidität erregt, es kann zu heftigen, auch tetanischen Kontraktionen der Gebärmutter und zu Abort kommen. Die Rate an Frühgeburten ist erhöht; bei Neugeborenen treten Geburtsgewichtsdefizite auf. Es können Mängel beim Wachstum, bei der intellektuellen und emotionalen Entwicklung und im Verhalten der Kinder von Zigarettenraucherinnen auftreten. Die Mißbildungsrate steigt, die Mortalität bei Kindern aus Raucherfamilien ist erhöht (8, 9, 13).

Nikotin stimuliert dauernd das sympatho-adrenale System, wirkt glycogenolytisch und lipolytisch, so haben Raucher einen höheren Grundumsatz und nehmen bei Aufgabe des Rauchens ohne zusätzliche Energieaufnahme deutlich an Gewicht zu.

Nikotin erfüllt alle Kriterien einer Suchtdroge und sein Genuß (stimulierende, aber auch beruhigende Wirkung) kann eine starke psychische Abhängigkeit bewirken und führt zu Nikotintoleranz bei Gewohnheitsrauchern (2, 3). Die angenommenen Wirkungen (Zeremoniell des Rauchens spielt eine Rolle und die Befriedigung emotionaler Bedürfnisse durch die mit dem Rauchen verbundene orale Stimulation) werden durch zentrale Nikotinrezeptoren vermittelt. Als abhängig-machendes Agens ist Nikotin indirekt für alle Schäden durch Tabakgenuß verantwortlich. Raucher und die durch passive Inhalation exponierten Nichtraucher (teilweise sind gesundheitsschädliche Stoffe im Nebenstrom der Zigarette in höherer Konzentration enthalten als im sogenannten Hauptstrom) (1, 10, 17, 19) weisen gegenüber Nichtexponierten erhöhte Tumorraten, besonders an den Schleimhäuten des Respirationstraktes (vor allem Bronchialkarzinome) auf. Rauchen begünstigt außerdem koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlußkrankheit, thrombotisch cerebro-vasculäre Erkrankungen und peptische Ulcera. Nikotin ist jedoch selbst nicht das krebserzeugende Agens im Tabakrauch,

der neben vielen kanzerogenen Stoffen (wichtigste Nitros-aminquelle in unserer Umwelt) vor allem zwei besonders gefährliche Substanzen enthält: Kohlenmonoxid:

Raucher haben je nach Tabakkonsum ein Kohlenmonoxid-Hämoglobin von 12 bis 15 %. Kohlenmonoxid blockiert zu diesem Prozentsatz das Hämoglobin, das damit den Sauerstoff nicht mehr in den Zellen transportieren kann. Pfeifenrauch ist besonders reich an Kohlenmonoxid.

Blausäure: Je nach Nikotingehalt wird bei der unvollständigen Verbrennung dieser stickstoffhaltigen (N) organischen Substanz (C) unter Sauerstoffmangel (H) Blausäure (HCN) frei. Blausäure blockiert das Atmungsferment jeder Zelle, der Sauerstoff kann daher nicht in die Zelle gelangen (4).

Nikotin hat eine hochtoxische Wirkung auf bestimmte niedere Tiere wie Insekten und Würmer (antiparasitäre Wirkung) (8*).

Toxizität

Letale Dosis: ab 40 mg für Erwachsene (4 Zigaretten, 1/2 Zigarre, 8 g Schnupfpulver),
für Kinder (1/4 Zigarette harmlos,
ab 1/2 Zigarette Giftentfernung nötig (1*)).

In der BRD jährlich 23000 Todesfälle an Lungenkrebs, 75000 Gefäßoperationen. Unbekannte Anzahl an Herzinfarkten, Schlaganfällen.

Symptome, klinische Befunde

Akute Vergiftung:

Innerhalb einer Stunde bei leichter Vergiftung:

Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Speichelfluß, Tremor, Erregung.

Bei schwerer Vergiftung:

kleiner frequenter Puls, kalter Schweiß, Zuckungen, Leibschmerzen, Durchfälle, Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Atem- und Herzstillstand (1*).

Chronische Vergiftung:

Kachexie (Abnahme des Appetits), orthostatische Regulationsstörungen, Schlaflosigkeit, feinschlägiger Tremor, Neigung zu vaskulären Erkrankungen, Tumorbildung (5, 6, 12, 18).

Entzug

Nervosität, Tremor, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Kopfschmerzen, Hungergefühl, Schwindel, Gewichtszunahme, Emotionslabilität, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen.

Nachweis

Qualitativer Nachweis:

Farbreaktionen (5*),
Mikrokristallteste (5*),
Roussinische Kristalle (5*),
Dipikrat (5*),
Gaschromatographie (5*),
Methode nach Luis und Niederl (5*).

Quantitativer Nachweis:

Papierchromatographie (5*),
Dünnschichtchromatographie (5*),
Ultraviolett- Absorptionsspektrum (5*),
Ria (5*),
Spottest nach Clark (5*).

Therapie

Akut:

Nach Ingestion von Tabak-Aufguß (Haftanstalten o. ä.) sofortige Magenspülung und/oder Medizinalkohle-Gabe (10 g Kohle-Pulvis^(R)), da Resorption in 20 Minuten abgeschlossen ist. Monitor.Kontrolle des EKG.

Chronisch:

Unterstützung mit Nikotin-Kaugummi (Nicorette^(R), Fa. Boehringer-Mannheim) (7, 11). Verhaltenstherapie. Kontrollierte Nahrungsaufnahme zur Gewichtskontrolle. An der Universität Münster wird ein Pflaster getestet, das nach und nach winzige Mengen Nikotin durch die Haut in den Kreislauf abgibt.

Literatur

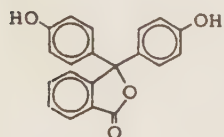
- 1 Adlkofer F
Probleme mit dem Passivrauchen
Der Kassenarzt 51/52, 29-39, 1987
- 2 AHA. Die AHA (American Heart Association) im Großan-
griff auf die Zigarette
Praxis-Kurier 49, 5-8, 1985
- 3 Bauermann E
Warum greifen schon Schüler/-innen so häufig zur
Zigarette?
Dtsch Ärztebl 43, 3159-3163, 1985
- 4 Daunderer M
Kohlenmonoxid und Blausäure im Tabakrauch
Apoth Z 42, 20, 1983
- 5 Fielding JE
Smoking: Health effects and control (first of two parts)
New Engl J Med 8, 491-498, 1985
- 6 Fielding JE
Smoking: Health effects and control (second of two parts)
New Engl J Med 9, 555-561, 1985
- 7 Hall SM, Tunstall C, Rugg D, Jones AT, Benowitz N
Nicotine gum and behavioural treatment in smoking
cessation
J Consulting clin. Psychol 2, 256-258, 1985
- 8 Hermann U
Rauchen und Schwangerschaft
Therap Umschau/Revue therapeutique 40, 108-116, 1985
- 9 Huch R
Rauchen und Schwangerschaft
Z Allg Med 60, 135-141, 1984
- 10 Karcher HL
Wie schädlich ist das Passivrauchen?
Selecta 9, 528-537, 1987
- 11 NN
Nicotine chewing gum
Lancet 1, 320-321, 1985

- 12 Loeb LA, Ernster KL, Warner KE, Abbot J, Laszlo J
Smoking and lung cancer: An overview
Cancer Res 44, 5940-5958, 1984
- 13 Nieburg P, Marks JS, McLaren NM, Reminton PL
Das fetale Tabaksyndrom
J A M A 10, 613-614, 1985
- 14 NN
Warnhinweise jetzt auch bei Snuff?
Dtsch Apoth Z 11, 2, 1987
- 15 NN
Oral Snuff: A Preventable Carcinogenic Hazard
Lancet 11, 198-200, 1986
- 16 Opitz K, Horstmann M
Nicotin-Pharmakologie eines abhängigmachenden Stoffes
Dtsch Ärztebl 40, 1869-1873, 1981
- 17 Sievelbein H
Passivrauchen im wissenschaftlichen Meinungsstreit
Med Prax 13, 29-31, 1985
- 18 Schmidt F
Das Rauchen als medizinisches und politisches Problem
Der Kassenarzt 20, 4284-4287, 1980
- 19 Schmidt F
Rauchen und Passivrauchen
Der öffentl Dienst 35, 97-120, 1982

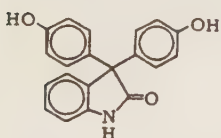
8.2 Laxantia

Chemische Formel

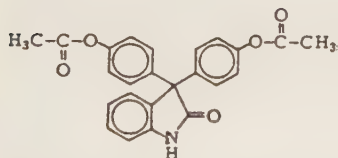
Phenolphthalein



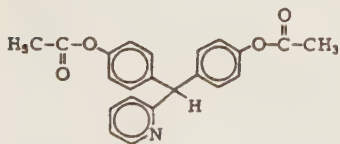
Oxyphenisatin



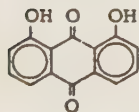
Diphesatin



Bisacodyl



Danthron



Synonyma

Laxantien, Abführmittel.

Beschaffenheit

Laxantien lassen sich in Gleitmittel, Hauptrepräsentant Paraffinum liquidum, Gemisch von flüssigen Paraffinen (Kohlenwasserstoffe von der Formel C_nH_{2n+2} ; $n = 1, 2, 3, \dots$), osmotisch wirkende Substanzen, zu denen salinische Abführmittel (z. B. Glaubersalz (Natriumsulfat)) und niedermolekulare Zucker (z. B. Lactulose) gezählt werden, und pflanzliche sowie synthetische schleimhautreizende Stoffe (zu ihnen zählen die pflanzlichen und synthetischen Anthrachinonderivate, Bisacodyl, Phenolphthalein und Oxyphenisatin) unterteilen.

Verwendung

Indikationen:

Vergiftungen, Operationen und Röntgenuntersuchungen des Magen-Darmtraktes und der Nieren, Hämorrhiden, Analfissuren, Hernien, Hypertension, zerebrale und koronare Gefäßsklerose (Apoplexiegefahr).

Mißbrauch.

Vorkommen

Stuhlerweicher und Darmgleitmittel:

Agarol^(R) Emulsion, Gödecke; Glycilax^(R) Suppositorien für Erwachsene, -Suppositorien für Kinder, Engelhard; Obstinol^(R) Emulsion, -Wild Emulsion, Thiemann/Chefaro.

Darmreizmittel:

Abführ-Tee Depuraflux^(R) vegetabile T, Nattermann Tee-Arznei; Abführ-Tee Depuraflux^(R) Teeaufgußpulver, Nattermann Tee-Arznei; Abführ-Tee Stada^(R) (Carilaxan Tee), Stada; Agarolletten^(R) Dragees, Gödecke; Bisacodyl-ratiopharma^(R) 5 Lack-Tablette, ratiopharm; Bisacodyl-Riker^(R) Dragees, Kettelhack Riker; Cascara-Salax^(R), Ferring; Dalowal^(R) Kompretten, -forte Compretten, Cascan; Darmol^(R) Abführschokolade, Omegin; Depuran^(R) Kapseln, Nattermann; Dragees Duesberg^(R) Drg.,

Kettelhack Riker; Dragees Neunzehn^(R), Much; Dulcolax^(R)
Dragees, -Suppositorien, Thomae; Heumann Abführtee Solu-
bilax^(R) Tassenfertiger Wirkstoffextrakt, Heumann; Kräuter-
lax^(R) Dragees, Henk; Krancampo^(R) flüssig Elixier, Laves;
Laxagetten^(R) Dragees, ct-Arzneimittel; Laxanin^(R) N Dragees,
Schwarzhaupt; Laxariston^(R) Filmtabletten, Steiner; Laxbene^(R)
Lacktabletten, Suppositorien, Merckle; Laxoberal^(R) Tablet-
ten, -Tropfen, Biotherax, Bielefeld; Liquidipur^(R) flüssig,
Nattermann; Liquidipur^(R) Abführ-Dosiertabletten, Nattermann;
Medapur^(R) Dragees, Uramon; Meda-Früchtewürfel^(R), Neda;
Neda-Kräutertabletten^(R), Neda; Obstinoletten^(R) Dragees,
Thiemann/Chefaro; Ramend^(R) Abführdragees, -"Paral" (Tee-
aufgußpulver), Kräuter-Abführtee, Schieffer; Rheogen^(R)
Dragges, Robugen; Silaxo^(R) Saft, Dolorgiet; Stadalax^(R)
Dragees, Stada; Tirgon^(R) Dragees zum Abführen, Woelm Pharma;
X-Prep^(R) Lösung, Mundipharma.

Darmfüllmittel:

Agiolax^(R) Granulat, -Pocket, Madaus; Laxiston^(R) Granulat,
Steiner; Laxiplant^(R) Gran, Schwabe; Metamucil^(R) Pulver,
Searle; Mucofalk^(R) Pulver, Falk; Normacol^(R) Granulat,
Asche.

Stoffwechselverhalten, Wirkungscharakter

Paraffinöl hat nur eine schwach laxierende Wirkung, die erst nach mehreren Tagen voll ausgeprägt ist und auf einer verstärkten Gleitfähigkeit des Stuhls beruht. Es kann bei übermäßigem chronischen Gebrauch in geringen Mengen in den Organismus aufgenommen werden und so in den Organen des Bauchraumes Fremdkörper-Granulome verursachen sowie durch eine Hemmung der Resorption von Fett und fettlöslichen Vitaminen zur Malabsorption führen (4*).

Ricinusöl: Ricinolsäure wird im Darmlumen enzymatisch aus dem Triglycerid freigesetzt und hemmt die enterozytäre Na-K-ATPase und stimuliert die Adenylatzyklase. Daraus resultiert bereits im Dünndarm die verstärkte Sekretion von Wasser und

Elektrolyten sowie die Hemmung der Natriumresorption. Rizinusöl hemmt die passageverlangsamenden Segmentationsbewegungen des Darmes. Die Wirkung tritt nach 2-4 Stunden ein. Bei längerfristiger Gabe werden die Mucosazellen des Dünndarmes geschädigt (7*).

Niedermolekulare Zucker, wie Laktulose, werden im Darm nicht resorbiert und binden aufgrund der erhöhten Osmolarität im Dickdarm Wasser (7*).

Salinische Präparate (Magnesiumsulfat, Magnesiumcitrat, Natriumsulfat) fördern den Stuhlgang ebenfalls über einen Volumen- und Peristaltikeffekt; die Sulfat-Anionen halten eine osmotisch äquivalente Menge Flüssigkeit im Darmvolumen zurück und verhindern dadurch eine Eindickung der Fäces. Die Wirkung tritt nach 2-4 Stunden ein (4*).

Schleimhautreizende Stoffe stimulieren im gesamten Darm die Flüssigkeits- und Elektrolytsekretion. Der wirksame Bestandteil der Anthrachinone sind die Emodine, die nach bakterieller Spaltung im Kolon freigesetzt werden. Anthrachinone sind in den meisten Abführmitteln enthalten. Ihre Wirkung setzt etwa 8-10 Stunden nach oraler Gabe ein. Ein Hinweis auf den chronischen Gebrauch von Anthrachinonpräparaten ist das sogenannte "Laxantien-Kolon": Melanosis coli, das als Präkanzerose diskutiert wird. Die bräunliche Imprägnierung der Kolonschleimhaut rührt von einem Reduktionsprodukt des 1-8-Di-hydroanthrachinons her (13).

Bisacodyl wird nach oraler Gabe resorbiert, in der Leber deazetyliert, konjugiert und als Glukuronid über die Galle ausgeschieden. Nach bakterieller Dekonjugation wird es im Dickdarm wirksam (7*).

Der langfristige Mißbrauch von Laxantien kann komplexe Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes zur Folge haben. Hypokaliämie mit Leistungsminderung und Müdigkeit deutet auf das sogenannte Pseudo-Bartter-Syndrom hin; durch den enteralen Natrium-, Kalium- und Wasserverlust mit folgender Hyponatriämie, Hypokaliämie und Hypovolämie kommt es

durch Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zum Hyperaldosteronismus. Die Hypokaliämie wird verstärkt (Darmatonie) und führt bei den Betroffenen (meist im Medizinbereich tätige Personen oder Angehörige von Patienten mit dem entsprechenden Krankheitsbild, die die Medikamenteneinnahme z. T. hartnäckig leugnen) zur Steigerung der Laxantiendosis (4, 5, 7). Der anfänglich schnelle Erfolg stimulierender Laxantien führt so in einen Teufelskreis, aus dem der Patient aus eigener Kraft oft nicht wieder heraus findet. Allen Laxantien gemeinsam ist, daß sie zur Gewöhnung führen; vor allem die stimulierenden Laxantien jedoch prädisponieren zum Abusus (12).

Dem klinischen Bild des verheimlichten Laxantienabusus liegen psychopathologische Mechanismen zugrunde. Zum einen handelt es sich um eine Form der Drogenabhängigkeit, zum anderen aber um Patienten mit Zwangsvorstellungen und Tendenz zu Selbstmutilation. Wie bei anderen durch masochistische Tendenzen ausgelöste Krankheiten besteht in dieser Patientengruppe ein erhöhtes Suizidrisiko (6, 8).

Symptome, klinische Befunde

Abdominalschmerzen verschiedenster Art und Lokalisation, chronische Diarrhoe (9), Inanition, Erbrechen, Hypokaliämie, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, muskuläre Krämpfe, arterielle Hypotonie (2), intermittierende Ödeme, Gewichtsverlust, rasche körperliche Ermüdbarkeit, Leistungsminderung, Neuropathie, selten kaliopenische Nephropathie, Herzrhythmusstörungen (bei gleichzeitiger Therapie mit Herzglykosiden). Psychische Abhängigkeit (11, 12).

Nachweis

Dünnschichtchromatographie,
Ultraviolett-Absorptionsspektrum.

Therapie

Substitution von Kalium, schlackenreiche Kost, regelmäßige zusätzliche Flüssigkeitszufuhr, obstreiche Ernährung, Quellstoffe, regelmäßige körperliche Betätigung, Ablenkung von fixierten Stuhlgangsterminen (1, 3, 10).

Literatur

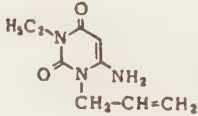
- 1 Bitsch R
Die Bedeutung von Ballaststoffen in der Ernährung
des Menschen
Leber, Magen, Darm 9, 300-306, 1979
- 2 Burkitt DP
A deficiency of dietary fiber may be one cause of
certain colonic and venous disorders
Am J Dig Dis 21, 104-108, 1976
- 3 Burkitt DP, Meisner P
How to manage constipation with high-fiber diet
Geriatrics 2, 33-40, 1979
- 4 Ewe K, Georgy KJ
Laxantien: Wirkungsweise und Nebenwirkungen
Innere Med 8, 248-262, 1981
- 5 Ewe K
Obstipation
Int Welt 6, 286-289, 1983
- 6 Ewe K
Laxantienmißbrauch
Internist 27, 778-784, 1986
- 7 Franken FH
Colon irritabile
Leber, Magen, Darm 7, 21-27, 1977
- 8 Franken FH
Ursachen und Behandlung der habituellen Obstipation
Leber, Magen, Darm 7, 21-27, 1977
- 9 Jenkins DJA, Wolever TMS, Leeds AR, Gassull MA,
Haisman P, Dilawari J, Goff DV, Metz GL, Alberti KGMM
Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance:
importance of viscosity
Brit med J 1, 1392-1394, 1978
- 10 Jutz P, Clavadetscher P, Wegmann
Laxantieninduzierte Diarrhoe - eine Form von Selbst-
mutilation
Schweiz med Wschr 106, 1015, 1976
- 11 Matzkies F`
Behandlung der Obstipation mit faserreicher Kost
Fortschr Med 97, 605-608, 1979

- 12 Sass W
Münchhausen-Syndrom
Ärztl Prax 17, 521, 1987
- 13 Tönissen R
Pseudo-Bartter-Syndrom
Med Welt 37, 1437-1439, 1986
- 14 Wynder EL, Shigematsu T
Environmental factors of cancer of the colon and rectum
Cancer 20, 1520-1561, 1967

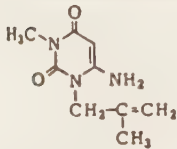
8.3 Diuretika

Chemische Formel

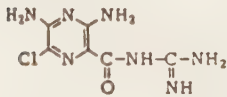
Aminometradin



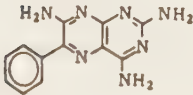
Amisometradin



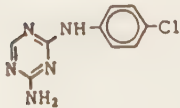
Amilorid



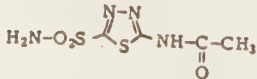
Triamteren



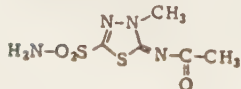
Chlorazanyl



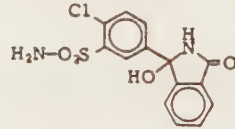
Acetazolamid



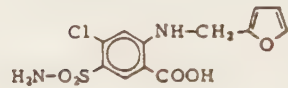
Methazolamid



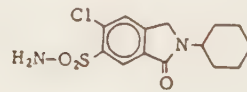
Chlortalidon



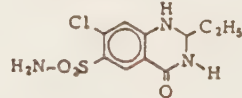
Furosemid



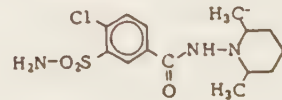
Chlorexolon



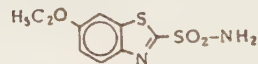
Quinethazon



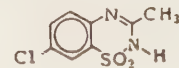
Clopamid



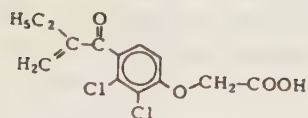
Ethoxzolamid



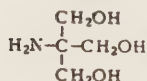
Diazoxid



Ethacrynsäure



Trometamol



Beschaffenheit

Diuretika lassen sich in Xanthinderivate, Quecksilberdiuretika, Karboanhydrasehemmer, Thiazide und Disulfonamide, Derivate der Anthranilsäure (Furosemid), Derivate der Aryloxyessigsäure (Ethacrynsäure), Aldosteronantagonisten (Spiro lactone), Aminopteridine, Amilorid und osmotisch wirksame Diuretika unterteilen.

Verwendung

Hauptindikationsgebiet:

Ödematöse Zustände, arterielle Hypertonie, Vergiftungen, außerdem bei hyperkalzämischen Zuständen und Hyperkalzurien. Mißbrauch.

Vorkommen

Diuretika

Präparate u. a.:

Amilo-OPT^(R) Tabletten, Braun & Herberg; Diulensol^(R) comp. Tabletten, Azupharma; Spiro^(R) comp. forte-ratiopharm Lacktabletten, ratiopharm; Triazid^(R) -Burg Filmtabletten, Burg Pharma.

Kaliumsparende Mittel:

Acetat^(R) 50 Kapseln, 100 Kapseln, Searle; Aldace^(R) 50 Filmtabletten, 100 Tabletten Searle; Aldactone^(R) 25 Dragees, 50 Dragees, 100 Kapseln, Boehringer Mannheim; Aldopur^(R) 50 Dragees, 100 Dragees, Heumann; Aquareduct^(R) 50 Tabletten, 100 Tabletten, 50 comp. Filmtabletten, 100 comp. Filmtabletten, Durachemie; Kalium-Can.-ratiopharm^(R) 200 Injektionsflaschen, ratiopharm; Osyrol^(R) Ampullen Injektionslösung, Hoechst; Sincomen^(R) 50 Dragees, 100 Dragees, Schering; spiro^(R)

100 mg Tabletten von ct, ct-Arzneimittel; Spironolacton^(R)
50 Stada Kapseln, -100 Stada Kapseln, Stadapharm; Spiro-
nolacton-ratiopharm^(R) 50 Kapseln, ratiopharm; Spironolacton-
ratiopharm^(R) 100 Tabletten, ratiopharm; Spiro-Tablinen^(R),
Beiersdorf-Tablinen.

Schleifendiuretika, rein:

Arelix^(R) Tablette, mite Tabletten, RR Retardkapseln,
Cassella-Riedel; durafurid^(R) Tabletten, Ampullen, Dura-
chemie; Elkalpin^(R) Tabletten, -mite Tabletten, Gödecke;
Fordiuran^(R) Tabletten, -Ampullen (2 ml), -Ampullen (20 ml),
Thomae; furo^(R) 40 mg Tabletten von ci, ci-Arzneimittel;
Furo-Puren^(R) Tabletten, Klinge-Nattermann Puren; Furorese^(R)
Injektionslösung, Hexol-Pharma; Furosemid^(R) Injektionslösung
40 Stada, Stadapharm; Furosemid^(R) 40 Riker Tabletten, Kettel-
hack Riker; Furosemid-ratiopharm^(R) 20 Ampullen, ratiopharm;
Furosemid-ratiopharm^(R) 40 Tabletten, ratiopharm; Furosemid-
ratiopharm 250 Ampullen, ratiopharm; Fusid^(R) Tabletten,
Ampullen, Winthrop; Hydromedin^(R) Tabletten i.v. Injektions-
flaschen, MSD Pharma; Hydro-rapid-Tablinen^(R), Beiersdorf-
Tablinen; Lasix^(R) Tabletten, 20 mg Injektionslösung, 40 mg
Injektionslösung, Hoechst; Lasix^(R) 250 mg Injektionslösung,
Ampullen, 500 mg Tabletten, Hoechst; Lasix long^(R) Kapseln,
Hoechst; Sigasalur^(R) Tabletten, -Ampullen, Siegfried.

Thiazide und vergleichbare Substanzen:

Aquaphor^(R) 10 Tabletten, Beiersdorf; Chlorlolidon^(R) 100
Stada Tabletten, Stadapharm; Di-Chlotride^(R) 25 mg/50 mg
Tabletten, MSD Pharma; Drenusil^(R) Tabletten, Pfizer; Esber-
zid^(R) Tabletten, Schaper & Brümmer; Esidrix^(R) Tabletten,
Ciba; Natrilix^(R) Dragees, Itherapia; Ödemase^(R) Tabletten,
Azupharma; Sinesalin^(R) Tabletten, ICI-Pharma; Tensocalm^(R)
Filmtabletten, Rhone-Poulenc; Zaroxolyn^(R) Tabletten, -mite
Tbaletten, -forte Tabletten, Searle.

Kaliumsparende Mittel, kombiniert mit Schleifendiuretika:

Diaphal^(R) Tabletten, Rover; Diutrix^(R) Retardkapseln, Medice;
Furesis^(R) comp. Tabletten, Bristol; Hydrotrix^(R) Kapseln,

Medice; Osyrol^(R) 50-Lasix Kapseln, -100 Lasix Kapseln, Hoechst; Spiro-50-D^(R) Tablinen, -100 Tablinen, Beiersdorf Tablinen; Spiro-F^(R) 50 Eurim Tabletten, Eurim-Pharm Generic. Kaliumsparende Mittel, kombiniert mit Thiaziden: Aldactone 50^(R) -Salucin Dragees, Salucin forte Kapseln, Boehringer Mannheim; Amilco-Burg^(R) Tabletten, Burg-Pharma; Amilo-Recip^(R) comp. Tabletten, Recip; Amilorid^(R) comp.-ratiopharm Tabletten, ratiopharm; amilozid von ct^(R) Tabletten, ct-Arzneimittel; Aquaretic^(R) Tabletten, Azuchemie; dehydro sanol^(R) Dragees, -tri Dragees, tri mite Dragees, Sanol; diucomb^(R) Dragees Melusin, Diuretikum Verla, Tabletten, Verla; Diursan^(R) Tabletten, TAD; Diutensal^(R) Filmtabletten, Azupharma; DIU Venoslosin^(R) Tabletten Retardkapseln, -initial Tbaletten, Retardkapseln, Klinge; Dylide^(R) H Tabletten, Rhöm Pharma; Esiferen^(R) Filmtabletten, Ciba; Esmalorid^(R) Tabletten, Merck; Hydrocomp.^(R) -Tablinen, Beiersdorf-Tablinen; Moduretic Tabletten, Eurim-Pharm; Moduretik^(R) Tabletten, -mite Tabletten, Siegfried; Riscicordin^(R) Filmtabletten, -mite Tabletten, Searle; Soli-Aldopur^(R) Dragees, -forte Dragees, Heumann; Soli-Puren^(R) Tabletten, Kline-Nattermann Puren; Slimin^(R) Filmtabletten, Zyma; Tensoflux^(R) Tabletten, Hennig; Triamteren-H^(R) Riker Tabletten, Kettelhack Riker; Triamteren^(R) comp.-ratiopharm Filmtabletten, ratiopharm; Triamthiazid^(R) Henning Tbaletten, Henning Berlin; Tri-Thiazid^(R) Reserpin Stada Tabletten, Stadapharm; Tri-Thiazid^(R) Stada Tabletten, Stadapharm; Turfa Tabletten, Sagitta.

Sonstige Diuretika:

Orpidan^(R) -150 Tabletten, Heumann; Amidurel^(R) Tabletten, Trommsdorff; Amitoretik^(R), Hexol-Pharm; Aquaphor^(R) 40 Tabletten, Beiersdorf; Arelix^(R) 6 mg Ampullen, -12 mg Ampullen, -60 mg extra Ampullen, Cassella-Riedel; Baycoron^(R) Tabletten, Bayer; Osyrol^(R) 50 Dragees, -100 Dragees, Hoechst.

Stoffwechselverhalten, Wirkungscharakter

Xanthinderivate, Quecksilberdiuretika und Karboanhydrasemmer werden heute nicht oder sehr selten angewendet, weil der erwünschte diuretische Effekt mit anderen Mitteln leichter und mit teilweise geringerer Gefahr von Nebenwirkungen erreicht werden kann (7*).

Die meisten Thiazide und Disulfonamide werden nach peroraler Gabe gut, d. h. bis zu 80 % resorbiert. Die Verteilungsvolumina der einzelnen Substanzen sind wegen der unterschiedlichen Lipidlöslichkeit nicht gleich. Es erfolgt kein oder nur ein geringer Umbau im Körper. Die Wirkung tritt bei peroraler Gabe nach ca. 30-60 Minuten ein, die Wirkungs-dauer variiert zwischen 6 und mehr als 48 Stunden. Die Diuretika dieser Gruppe hemmen die Resorption von Na^+ und Ca^{2+} in den distalen Tubuli (4).

Zu den stark wirksamen Diuretika gehören Furosemid und Etacrynsäure: Sie werden nach oraler Einnahme enteral gut und schnell resorbiert. Die Wirkung tritt 20-30 Minuten später ein (nach i.v. Injektion 3-5 Minuten später), und klingt nach 3-6 Stunden (2-3 Stunden bei i.v.-Gabe) ab (2). Furosemid wird im Blut an Plasmaproteine gebunden; die Ausscheidung erfolgt zu 50-70 % in unveränderter Form über die Niere. Der Rest wird über die Galle und den Stuhl ausgeschieden. Furosemid und Ethacrynsäure bewirken eine Hemmung der Chlorid- und Natriumresorption im aufsteigenden Ast der Henleschen Schleife (Schleifendiuretika) (1).

Spironolaktone werden gut aus dem Verdauungstrakt resorbiert, die Wirkung tritt jedoch erst relativ spät ein (Wirkungsmaximum am 5. Tag). Sie werden durch Stoffwechselvorgänge teilweise chemisch verändert und mit dem Harn ausgeschieden. Spironolaktone hemmen die Aldosteronwirkung im Erfolgsorgan, weshalb die Aldosteronsekretion nicht beeinflusst wird. Es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung von Na^+ -Ionen, Chloridionen und einer osmotischen Diurese. Kalium-, Wasserstoff- und Ammoniumionen werden zurückgehalten (7*).

Triamteren und Amilorid, kaliumsparende Diuretika, werden enteral gut resorbiert. Triamteren wird in der Leber biotransformiert und nur zu 4 % unverändert ausgeschieden, Amilorid erscheint zu 52 % unverändert im Harn. Das Wirkmaximum wird bei Triamteren nach 2-4 Stunden, bei Amilorid nach 4 Stunden erreicht. Beide Substanzen führen zu einer Zunahme der Na^+ , Cl^- und HCO_3^- -Ausscheidung bei gleichzeitiger Hemmung der K^+ -Sekretion (3).

Der chronische Mißbrauch von Medikamenten mit diuretischer und/oder laxierender Wirkung (s. Laxantia) führt zu psychischer Abhängigkeit. Betroffen sind meist Frauen, die in medizinischen Berufen tätig sind; die Einnahme wird oft verschwiegen. Versagensängste und Gewichtsprobleme können die Ursache für den Abusus sein. Von dem Bartter-Syndrom (beruht auf einer Resistenz der Gefäße gegenüber Angiotensin II mit Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates) ist das Pseudo-Bartter-Syndrom klinisch nicht zu unterscheiden. Durch den chronischen Diuretikamißbrauch kommt es zu renalem Natrium-, Kalium- und Wasserverlust mit folgender Hyponatriämie, Hypokaliämie und Hypovolämie. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird stimuliert, führt zu Hyperaldosteronismus, wodurch eine Natrium- und Wasserretention (Ödeme) erfolgt. Die Betroffenen steigern die Diuretikadosis und der Circulus vitiosus ist geschlossen. Hypokaliämie mit Leistungsminderung und Müdigkeit deuten auf ein Pseudo-Bartter-Syndrom hin(6).

Symptome, klinische Befunde

Übelkeit, Erbrechen, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Schwindel, Leistungsminderung, rasche körperliche Ermüdbarkeit, arterielle Hypotonie, intermittierende Ödeme, Gewichtsverlust, Diarrhoe oder Obstipation.

Psychische Abhängigkeit (masochistische Komponente) (5, 6).

Nachweis

Dünnschichtchromatographie,
Gaschromatographie,
Ultraviolett-Absorptionsspektrum.

Therapie

Elektrolytausgleich (Kalium, Phosphor, Magnesium).
Keine täglichen Gewichtskontrollen (wie Anorexia nervosa).
Mechanische Maßnahmen bei Beinödemen (Fußteil Bett 25 cm höher, Stützstrümpfe).
Psychische Entwöhnung.

Besonderheiten

Gehäuftes Auftreten bei Magersüchtigen, Masochisten.

Literatur

- 1 Allison MEM, Kennedy AC
Diuretics in chronic renal disease: a study of high dosage furosemide
Clin Sci 41, 171-187, 1979
- 2 Breyer KH, Baer JE, Michaelson JK, Russo HF
Renotropic characteristics of ethacrynic acid: a phenooxycetic saluretic agent
J Pharm Exp Ther 147, 1-22, 1965
- 3 Bull MB, Laragh JH
Amiloride, a potassium-sparing natriuretic agent
Circulation 37, 45-53, 1968
- 4 Burg MB
Tubular chloride transport and the mode of action of some diuretics
Kidney Int 9, 189-197, 1976
- 5 Sass W
Münchhausen-Syndrom
Ärztl Prax 17, 521, 1987
- 6 Tönissen R
Pseudo-Bartter-Syndrom
Med Welt 37, 1437-1439, 1986

8.4 Schnüffelfstoffe

Synonyma

In der Drogenszene werden Schnüffelfstoffe als Popper (Amyl- und Isobutyl- Nitrit-haltige Präparate) bezeichnet.

Beschaffenheit

Zum Schnüffelfrausch werden fast ausschließlich organische Lösungsmittel eingeatmet; die häufigsten Grundstoffe der Schnüffelfpräparate sind:

Aceton (Nagellackentferner, Abbeizer, Verdünner, Klebstoffbestandteil), Benzin, Benzol (Gummiklebmittel, u. a. in der Schuhindustrie), Dichlormethan (Abbeiz- und Reinigungsmittel, Kleber, Treibgas für Sprays), Fluorkohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe (Treibgase wie Freon, Frigen, Kaltron etc.), Hexan (Hauptbestandteil des Benzins, Isopropylalkohol, Methylethylketon, Methylisobutylketon (Haushaltskleber), Methanol, Perchlorethylen (PER, Lösungsmittel), Propylalkohol, Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff), Toluol, befindet sich in fast allen Lösungsmittel für Klebstoffe etc., Trichlorethan (Methylchloroform), Trichlorethylen (TRI), Xylol (universales Lösungsmittel (1*)).

Verwendung

Der Abusus von Schnüffelfstoffen, d. h. die gezielte tiefe Inhalation von Dämpfen organischer Lösemittel und anderer flüchtiger Stoffe zum Zweck der Rauscherzeugung (inhalant abuse, solvent abuse, sniffing) (4) betrifft fast ausschließlich Jugendliche und Kinder, vor allem aus ärmeren Sozialschichten ("broken home"-Situation) (19).

In der Regel werden Schnüffelfstoffe aus einer schmalen Plastiktüte inhaliert, die über den Kopf gezogen wird oder fest über Mund und Nase gedrückt wird. Seltener wird die Flüssigkeit in einen Lappen gegossen. Aerosole und Sprays werden ebenfalls aus einem Plastikbeutel oder direkt aus der Dose eingeatmet. Auch kombinierter Alkohol- und Lösungsmittelmisbrauch (4).

Vorkommen

Zu den zum Schnüffeln mißbrauchten Produkten zählen: Klebstoffe, Klebstoffverdünner, Farben, Lacke, Lackverdünner, Nitroverdünner, Trichlorethylen, Fleckentferner, Nagellackentferner, Wachslöser, Schnellreinigungs-Lösungsmittel, Feuerzeugbenzin, Kfz-Benzin, Haarsprays, Deodorantien, Möbelpolitursprays, Schuhsprays, Klarlacksprays, Fensterreinigungssprays, Insektizide, Luftduschen, Desinfektionsmittel (1, 6).

Stoffwechselerverhalten

Lösungsmittel zeichnen sich durch hohes Fettlösungsvermögen und hinreichende Flüchtigkeit aus. Die hohe Lipidlöslichkeit hat einige allen Lösemitteln gemeinsame pharmakologische Eigenschaften zur Folge: Entfettung der äußeren Haut, starke Schleimhautreizung, leichte Resorption und Lähmung von Funktionen des ZNS (17). Alle Wirkungen werden durch Metaboliten der Lösungsmittel verursacht. Die Metabolisierungsmöglichkeiten bei diesen heterogenen Wirkstoffgruppen sind vielfältig. Häufig gehen dabei Bioaktivierungs- und Entgiftungsreaktionen parallel, und es entscheidet lediglich die Dosis oder auch eine quantitative Überforderung des Entgiftungsmechanismus über das Ausbleiben oder Auftreten von Schäden (4*).

Wirkungscharakter

Am ZNS sind die Lösungsmittel narkotisch oder erregend wirksam. Die narkotischen Wirkungen können sich von Schwindel, Kopfschmerzen, Nausea, Erbechen, Gangunsicherheit, Beklemmungsgefühl in der Brust, Atemnot, Herzklopfen bis zu tiefem Koma und Atemlähmung erstrecken. Die erregenden Effekte reichen von leichter Unruhe und psychischer Erregung bis zu schweren Krampfanfällen. Bewußtseinsverlust und Erregungssymptome sind häufig gemischt oder wechseln miteinander ab (14, 16).

Die kommerziellen Lösungsmittel bestehen praktisch nie aus Einzelstoffen, sondern aus Gemischen mit zehn, zwanzig

oder mehr Komponenten, deren Interaktionen untereinander unzureichend bekannt sind. Auch spielen die Kombinationswirkungen verschiedener Lösungsmittel eine Rolle. So traten durch toxische Wirkungen bedingte Krankheiten bei Schnüfflern teilweise erst dann auf, nachdem sie das Präparat gewechselt hatten oder der Hersteller die Zusammensetzung geändert hatte. Je nach toxischem Wirkungsmuster muß mit additiven, antagonistischen oder potenzierenden Wirkungen gerechnet werden.

Die Funktion peripherer Nerven kann geschädigt werden: Bei Jugendlichen traten nach Inhalation eines Lösungsmittelgemisches aus n-Hexan und Methyl-Ethyl-Keton filamentöse Axonopathien auf.

An Leber, Niere und Herz treten oft degenerative Veränderungen auf. Flüchtige Kohlenwasserstoffe machen das Herz empfindlich gegenüber den arrhythmogenen Effekten der endogenen Katecholamine, so daß cardiale Arrhythmien und Kammerflimmern entstehen können. Als chronischer cardiotoxischer Effekt kann eine dilatative Myocardiopathie auftreten. Einige der Lösungsmittel ähneln in ihrer chemischen Struktur den Inhalationsnarkotika, vor allem den Halogenkohlenwasserstoffen, wodurch unerwünschte Interaktionen z. B. mit Halothan auftreten können (8).

Der akute Lösungsmittelrausch ähnelt deliranten Bildern: psychomotorische Ungeschicklichkeit, Verwirrtheit, affektive Störungen und emotionale Enthemmung, halluzinatorische Erlebnisse vom Typ kleiner bewegter Objekte (rote Männchen, Spinnen, Käfer) und illusionäre Verkennungen. Farbwahrnehmung und akustische Sinneseindrücke werden intensiver erlebt. Für die Intoxikationsperiode kann eine totale oder partielle Amnesie bestehen (4).

Der chronische Lösungsmittelabusus führt zu einer psychischen Abhängigkeit und ist mit einer Toleranzentwicklung verbunden, die zu einer erheblichen Steigerung der täglichen Konsummengen- und Zeiten führt. Physische Abhängigkeit im Sinne echter Entzugssyndrome wird nicht beobachtet (4).

Toxizität

Technische Lösungsmittel nach chemischen Gruppen gegliedert:
maximale Arbeitskonzentrationen (MAK).

Tab. 26: Technische Lösemittel, nach chemischen Gruppen gegliedert; maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK).

Gruppe	repräsentative Vertreter	Dampfdruck Torr bei 20 °C	MAK
Alkohole	Methanol	96	200 ml/m ³
	Ethanol	44	1 000 ml/m ³
	Isopropanol	32	400 ml/m ³
Glykolether	Ethylenglykolmonoethylether	5	50 ml/m ³
	Ethylenglykolmonomethylether	8	25 ml/m ³
Ester	Ethylacetat	73	400 ml/m ³
	Butylacetat	16	200 ml/m ³
	Ethylenglykolmonomethyletheracetat	7	25 ml/m ³
	Ethylenglykolmonoethyletheracetat	2	50 ml/m ³
Ketone	Aceton	175	1 000 ml/m ³
	Methylethylketon (2-Butanon)	79	200 ml/m ³
	Methylbutylketon (2-Hexanon)	27	5 ml/m ³
Alkane (aliphatische Kohlenwasserstoffe)	n-Hexan	120	50 ml/m ³
	Heptan	36	500 ml/m ³
	Octan	11	500 ml/m ³
Halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe	Methylchlorid CH ₃ Cl		50 ml/m ³
	Methylenchlorid CH ₂ Cl ₂	340	100 ml/m ³
	Chloroform CHCl ₃	158	10 ml/m ³
	Tetrachlorkohlenstoff CCl ₄	90	10 ml/m ³
	1,1,1-Trichlorethan	100	200 ml/m ³
	1,1,2-Trichlorethan	19	10 ml/m ³
	1,1,2-Trichlorethylen	58	50 ml/m ³
	Tetrachlorethylen (Perchlorethylen)	14	50 ml/m ³
Aromatische Kohlenwasserstoffe	Benzol	76	(kanzerogen) ¹
	Toluol	22	200 ml/m ³
	Xylole	6	200 ml/m ³

¹ Für karzinogene Stoffe sind keine unbedenklichen Konzentrationen bekannt.

Tabelle nach Forth/Henschler/Rummel (4*).

Durch die bewußt tiefe Inhalation können extrem hohe Konzentrationen entstehen, die den MAK-Wert bis zum Fünzigfachen Übertreffen.

Symptome, klinische Befunde

Bei akuter Intoxikation:

Euphorie, Erregung, Erbrechen, Diarrhoe, Reizung der Atemwege, Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsstörungen, optische Halluzinationen, Stupor, Rausch, Psychose, Bewußtlosigkeit, Erstickungstod, Leberkoma (8, 15, 18), Anämie, Hämaturie, Hypokaliämie, Proteinurie, Pyurie, Anurie, distale tubuläre Azidose (5), Verwirrtheit, Sonolenz, verwaschene, lallende Sprache, vertikaler Nystagmus, weitge-

stellte Pupillen, bilateral positiver Babinski, Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand (7, 10).

Bei chronischem Mißbrauch:

Psychische Abhängigkeit, Persönlichkeitsveränderungen (11), epileptische Anfälle, Polyneuropathien (2, 3), Blutschädigung, Encephalopathie, zerebrale Atrophie, periorale und perinasale Hautirritationen, Steinbildungen, hypokaliämische Lähmungen, antiglomeruläre Basalmembrannephritis, Fanconi-Syndrom, Reizerscheinungen im Rachenraum und an den Konjunktiven, schlechter Ernährungszustand, ausgeprägte kariöse Zahnveränderungen, embryo- bzw. fetotoxische Schäden bei Schwangerschaften unter Lösungsmittelmisbrauch (12, 13).

Nachweis

Dräger Gasspürgerät und entsprechende Teströhrchen (9), Headspace-Gaschromatographie (3*), Fujiwara-Probe für Urinproben oder Mageninhalt (Schnelltest für halogenierte Kohlenwasserstoffe), Diagnostik der Leberschäden (Quick, GPT, Cholinesterase, Bilirubin), der Nierenschäden (Kreatinin, Harnsäure, Kalium, Phosphor) und der Blutbildungsstörungen (Erys, Leukos, Thrombos), EEG.

Hinweis auf Mißbrauch:

Starker aromatischer Geruch des Lösungsmittels in der Atemluft und in der Kleidung.

Therapie

In schweren Fällen:

Frischlucht, forcierte Abatmung bei Dichlorethan, Trichlorethylen, Tetrachlorkohlenstoff und andere, Monitorkontrolle (Kammerflimmern, Lidocain i.v. bei ventrikulärer Extrasystolie), Hämodialyse bei Nierenschäden, Therapie des Leberkomas bzw. Prophylaxe bei Tetrachlorkohlenstoff (Paromomycin zur Darmsterilisierung, AT III und Heparin zur Gerinnungsprophylaxe).

In leichten Fällen:

Verhaltenstherapie zur Entwöhnung süchtigen Verhaltens.

Besonderheiten

Gefährlicher als chronische Spätschäden ist das Ersticken unter einer Plastiktüte, die vom Anwender zur Einsparung des Schnüffelfstoffes über den Kopf gestülpt wird (3*).

Literatur

- 1 Ackerly WC, Gibson G
Lighter fluid sniffing
Amer J Psychiat 120, 1056, 1964
- 2 Altenkirch H, Magen J
Toxische Polyneuropathien durch Schnüffeln von Pattex-Verdüner
Dtsch Med Wschr 6, 195, 1976
- 3 Altenkirch H, Schulze H
Schnüffelsucht und Schnüfflerneuropathie
Nervenarzt 50, 21 (1979)
- 4 Altenkirch H
"Schnüffelsucht" Lösungsmittelmißbrauch und Lösungs-
mittelabhängigkeit bei Kindern und Jugendlichen
Dtsch Ärztebl 43, 2025-2030, 1981
- 5 Baerg RD, Kimberg DV
Centrilobular hepatic necrosis and acute renal failure
in "solvent sniffers"
Ann intern Med 73, 713, 1970
- 6 Brozovxky M, Winkler EG
Glue sniffing in children and adolescents
N Y St J Med 65, 1984, 1965
- 7 Christiansson G, Karlsson B
Sniffing: method of intoxication among children
Svensk Läk Tidn 54, 33, 1957
- 8 Clearfield HR
Hepatorenal toxicity from sniffing spotremover (tri-
chloroethylene). Report of 2 cases
Digest Dis 15, 851, 1970
- 9 Collom WD, Winek CL
Detection of glue constituents in fatalities due to
"glue sniffing"
Clin Toxicol 3, 125-130, 1970
- 10 Glaser HH, Massengale ON
Glue-sniffing in children
J A M A 181, 300, 1962

- 11 Haan J
Sucht und Mißbrauch von illegalen Drogen und
Schnüffelfstoffen
Diagnostik 15, 518-526, 1982
- 12 Jacobizer H, Raybin HW
Lead poisoning and glue sniffing intoxications
N Y St J Med 63, 2846, 1963
- 13 Litt, IR, Cohen MI
Danger ... vapor harmful: spot-remover sniffing
New Engl J Med 281, 543, 1969
- 14 Massengale ON, Glaser HH, LeLievre RE, Dodds JB,
Klock ME
Physical and psychologic factors in glue sniffing
New Engl J Med 269, 1340, 1963
- 15 O'Brien ET, Yeoman WB, Hobby JAE
Hepatorenal damage from toluene in a "Glue Sniffer"
Brit med J 1, 29, 1971
- 16 Oh SJ, Kim JM
Giant axonal swelling in "Huffer's" neuropathie
Arch Neurol 33, 583-586, 1976
- 17 Prockop LD, Göhler W
"Huffer's" neuropathie
J A M A 229, 1083-1084, 1974
- 18 Recknagel RO, Glende jr EA
Carbon tetrachloride hepatotoxicity: An example of lethal
cleavage
CRC Crit Rev Toxicol 2, 263, 1974
- 19 Thomasius R
Hirnorganische Veränderungen nach Lösungsmittelmißbrauch
Nervenarzt 57, 596-598, 1986

III ZUSAMMENFASSUNG

In der Arbeit "Moderne Diagnostik und Therapie von Drogenabhängigkeit" wurden die wichtigsten in Europa mißbrauchten Drogen zusammengefaßt.

Die Gliederung erfolgte entsprechend dem Karteikartenmuster der Europäischen Giftnotrufzentrale: Chemische Formel, Synonyma, Beschaffenheit, Verwendung, Vorkommen, Stoffwechselverhalten, Wirkungscharakter, Toxizität, Nachweis, Therapie, Besonderheiten, Literatur.

In dem im Rahmen der Dissertation geleisteten Praktikum wurde deutlich, daß Drogenabhängigkeit den Tagesrhythmus der betroffenen Personen verändert, alle Aktivitäten lähmt, Lebensfreude raubt und zur Persönlichkeitsveränderung führt. Das Hauptproblem des Abhängigen dabei ist die Abwehr, etwas für sich selbst zu tun, also z. B. auch sich einer Therapie zu unterziehen. Der ansich verhältnismäßig kurzfristigen toxikologischen Entgiftung folgt dabei die langwierige Lösung von der psychischen Abhängigkeit; je nachdem wie schnell der Betroffene etwas lernt, benötigt dies Monate oder Jahre.

Die Erfahrungen meines Praktikums wurden in die fachliche Diskussion eingearbeitet.

SUMMARY

In the report "modern diagnostic and therapy of drugs' dependence" the most important misused drugs have been summarized.

The classification has been made according to the card index of the European poison emergency centre: chemical formular, synonyma, composition, use, occurence, efficiency, metabolism, toxicity, specialities and literature.

In the practice carried out in the scope of the dissertation it was clear that drug dependence changes the daily rhythm of the concerned persons, paralyses all activities, takes off all joy of life and leads to a change of the personality. The main problem of the dependant is the defence to do something for himself, as for example to undergo a therapy. The relatively short detoxication is followed by a longterm detachment of the physical dependence the sooner or later the affected person is ready to learn it, so this requires months or years.

The experiences of my practice have been used and involved in the professional discussion.

IV LITERATURVERZEICHNIS

(zusätzlich verwendete Literatur)

- 1* Daunderer M
Akute Intoxikationen
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1981
- 2* Ebel S
Handbuch der Arzneimittel-Analytik
Verlag Chemie, Weinheim, New York, 1977
- 3* Forster B
Praxis der Rechtsmedizin
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986
- 4* Forth W, Henschler D, Rummel W
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich, 1983
- 5* Graf E, Preuß R
Gadamer's Lehrbuch der chemischen Toxikologie und
Anleitung zur Ausmittelung der Gifte. Band 1/2
Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 1979
- 6* Kerscher M
Doxepin per os zur Behandlung bei Drogenabhängigen
Inaugural-Dissertation, TU München, 1979
- 7* Kümmerle H-P, Hitztenberger G, Spitzzi KH
Klinische Pharmakologie
Ecomed Verlagsgesellschaft mbH, Landsberg, München, 1986
- 8* Kuschinsky G, Lüllmann H, Peters T
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981
- 9* Leutner V
Schlafstörung und Schlafmittel
Editiones 'Roche', Basel, 1986
- 10* Moser G
Die Klinik der Vergiftungen mit Analgetika
Inaugural-Dissertation, LMU München, 1982
- 11* Schmidbauer W, v. Scheidt J
Handbuch der Rauschdrogen
Nymphenburger Verlagshandlung GmbH, München, 1971

- 12* Stübing G
Drogen-Mißbrauch und Drogenabhängigkeit
Deutscher Ärzteverlag, Köln, 1984

- 13* Taeschner K-L
Haschisch-Wirkung und Gebrauch
Hippokrates Verlag, GmbH, Stuttgart, 1987

- 14* Wirth W, Hecht G, Gloxhuber C
Toxikologie Fibel
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Dr. med. habil. Max Daunderer für die Überlassung des Themas und seine stets freundlich gewährte Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. A. Schmid möchte ich mich für das wohlwollende Interesse an dieser Arbeit und die wertvollen Hinweise herzlich bedanken.

LEBENS LAUF

Name: Iris Neumaier

Geburtstag: 7. September 1957

Geburtsort: Oberstdorf, Kreis Oberallgäu

Eltern: Ina Neumaier, geb. Gräfin Zedlitz-Trützschler
Ernst Neumaier, Jurist

Schul Ausbildung: 1963 - 1967 Volksschule Oberstdorf
1967 - 1977 Gertrud-von-Le-Fort-Gymnasium
Oberstdorf

Berufsausbildung: 1977 - 1979 Lehre als Tierarzthelferin
in Kempten

Studium: Sommersemester 1979 Studium der Englischen
Philologie für das Lehramt Hauptschule
an der Ludwig-Maximilians-Universität
München,
ab Wintersemester 1980/81 Studium der
Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Approbation: 1987 in München

